

~~E.S.~~
Ce. 7. 7

R33272

130

PHYSIOLOGIE

TRAVAUX DU LABORATOIRE

DE

M. CHARLES RICHET

PROFESSEUR A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS



TOME QUATRIÈME

APPAREILS GLANDULAIRES — NERFS ET MUSCLES
SÉROTHÉRAPIE — CHLOROFORME

Avec 57 figures dans le texte.

PARIS

ANCIENNE LIBRAIRIE GERMER BAILLIÈRE ET C[IE]

FÉLIX ALCAN, ÉDITEUR

108, BOULEVARD SAINT-GERMAIN, 108

1898

Tous droits réservés

LXVIII

FONCTIONS DES CAPSULES SURRÉNALES

Par P. Langlois.

CHAPITRE PREMIER

Introduction historique.

Les théories émises avant l'année 1856 sur les fonctions des capsules surrénales peuvent être considérées comme simplement hypothétiques.

En 1716, l'Académie des Sciences de Bordeaux avait proposé pour sujet de prix : *Quel est l'usage des glandes surrénales?* Montesquieu (64) fut chargé du rapport. Ce travail, où l'on retrouve les grandes qualités de style et de jugement qui caractérisent l'auteur de *l'Esprit des Lois*, renferme sur l'histoire des capsules surrénales des données si originales, si spirituelles, que nous ne croyons pouvoir mieux faire que d'en citer quelques passages.

« Les uns ont pensé qu'elles (les capsules) avaient été

mises là pour soutenir le ventricule qui aurait trop porté sur les émulgentes; d'autres, pour affermir le plexus nerveux qui les touche; préjugés échappés des anciens qui ignoraient l'usage des glandes.

« Gaspard Bartholin est le premier qui, leur ôtant une fonction si basse, les a rendues plus dignes de l'attention des savants. Il croit qu'une humeur qu'il appelle *atrabile* est conservée dans leur cavité; il croit qu'il y a une communication de ces capsules aux reins, auxquels cette humeur atrabilaire sert pour le délaiement des urines.

« Les uns (Spigelius) prétendirent que ces capsules ne pouvaient avoir d'autres usages que de recueillir les humidités qui suintent des grands vaisseaux qui sont autour d'elles; d'autres, qu'il se formait dans les capsules un suc bilieux qui, étant porté par le cœur et se mêlant avec l'acide qui s'y trouve, excite la fermentation, principe du mouvement du cœur; d'autres, que l'humeur qu'on y trouve était la même que le suc lacté qui se distribue par les glandes du mésentère. »

Puis, après avoir exposé ainsi les opinions soutenues avant le concours de l'Académie, Montesquieu analyse les différents mémoires présentés à la docte Société.

« Nous avons trouvé un auteur qui admet deux espèces de bile : l'une, grossière, qui se sépare dans le foie; l'autre, plus subtile, qui se sépare dans les reins avec l'aide d'un ferment qui coule des capsules par des conduits que nous ignorons, et que nous sommes menacés d'ignorer toujours.

« Un autre nous décrit deux petits canaux qui portent les liqueurs de la cavité de la capsule dans la veine qui lui est propre : cette humeur, que bien des expériences nous font juger alcaline, sert, selon lui, à donner de la fluidité au sang qui revient des reins, après s'être séparé de la sérosité qui compose l'urine.

« Un autre, qui a assez heureusement donné la différence qu'il y a entre les glandes conglobées et les conglomérées, a

mis les glandes surrénales au nombre des conglobées. Il croit qu'elles ne sont qu'une continuité de vaisseaux dans lesquels, comme dans des filières, le sang se subtilise... Dans les glandes et dans toutes les conglobées, il n'y a point de canal excrétoire, car il ne s'agit pas ici de séparer des liqueurs, mais de les subtiliser. »

Enfin, après avoir déclaré qu'aucun mémoire ne peut satisfaire la légitime curiosité de l'Académie, Montesquieu ajoute : « Le hasard fera peut-être quelque jour ce que tous les soins n'ont pu faire. »

Entre 1716 et 1856, les travaux sur les capsules surrénales ne jettent pas un jour nouveau sur la question.

Bichat (44) reconnaît qu'il n'existe que des opinions hypothétiques à leur égard. Heim (130) et Neumann font jouer aux capsules un rôle dans l'hématose. « Le sang veineux, dit Neumann, serait en quelque sorte revivifié à la sortie des reins par le mélange du sang artériel qui afflue dans les capsules. »

L'opinion de Bergmann (41) est importante à signaler, parce que nous la retrouvons dans des travaux récents. Partant de ces faits d'observation, que chez les monstres acéphales, les capsules surrénales sont atrophiées, ainsi que dans certaines affections de la moelle, et d'autre part que ces organes sont très riches en nerfs, Bergmann conclut qu'ils représentent des ganglions nerveux.

En 1855, Addison (26) fit paraître son mémoire célèbre sur la maladie bronzée. Sur 13 malades qui avaient présenté le syndrome clinique de cette affection : pigmentation exagérée de la peau et des muqueuses, troubles nerveux, anorexie, amaigrissement, débilité et asthénie progressive, le médecin anglais trouva des lésions des capsules surrénales, et il eut le grand mérite de rattacher ces manifestations à l'altération fonctionnelle des capsules surrénales. Quelques mois plus tard, Brown-Séquard (58) publiait ses recherches sur les fonctions des capsules surrénales ; nous ne pouvons donner ici que les conclusions.

La destruction des capsules surrénales entraîne toujours la mort à plus ou moins brève échéance.

La destruction d'une seule capsule, bien qu'assez souvent mortelle, n'est pas toujours suivie d'une issue fatale. Les capsules surrénales sont des organes essentiels à la vie.

La mort à la suite de l'altération de ces organes est précédée d'un affaiblissement graduel allant jusqu'à la paralysie des membres postérieurs, puis antérieurs, enfin des muscles respiratoires. On note encore l'anorexie, l'arrêt de la digestion, des convulsions tétaniformes et épileptiformes, enfin un abaissement graduel de la température.

Brown-Séquard constate que le sang des animaux privés de capsules surrénales est toxique pour un animal récemment opéré, tandis que la transfusion du sang d'un animal sain à un animal à l'agonie peut le rappeler à la vie. Aussi conclut-il que la destruction des glandes surrénales est suivie de l'accumulation dans le sang d'une substance toxique douée de la propriété de se transformer en pigment.

Il est curieux de signaler que, longtemps après, Brown-Séquard, entraîné par ses idées sur les phénomènes d'inhibition, paraît abandonner cette idée première de l'auto-intoxication pour faire intervenir dans les phénomènes observés, la fonction inhibitrice. (*Discussion sur l'inhibition.* B. B. 7 mai 1887. *Compte rendu* in extenso *dans la* « *Semaine médicale* », 1887, p. 196.)

« Lorsque, après avoir enlevé à des animaux, disait-il en 1887, les deux capsules surrénales, je constatai d'une façon constante leur mort, et cela dans un laps de temps qui n'a jamais dépassé neuf heures, j'en conclus que ces capsules surrénales étaient des organes essentiels à la vie. Cette conclusion, en apparence si légitime, était corroborée par ce fait que les mêmes animaux pouvaient vivre facilement plusieurs jours lorsqu'on leur avait enlevé les deux reins. Je me trompais pourtant, et la cessation de la vie, que j'attribuais à tort à la suppression des fonctions des capsules surrénales,

était due, en réalité, ainsi que je l'ai démontré depuis, à l'irritation des nerfs, résultant de l'opération. »

Mais il nous faut revenir à cette période de 1856 à 1859, si importante dans l'histoire physiologique des capsules surrénales. Brown-Séquard avait posé en principe que les capsules surrénales sont essentielles à la vie.

Philippeaux (184), Martin Magron (164), Harley (127), Gratiolet (120), Beruti (42) soutiennent que l'on peut extirper les capsules surrénales sans amener la mort. Philippeaux ne constate aucun trouble permanent, ou même passager, chez les rats albinos ou chez les animaux à poils colorés acapsulés. Martin Magron conserve un chat sans capsules deux mois, et jamais ne trouve, dans le sang examiné tous les jours, la moindre trace de pigment. Gratiolet, qui a vu tous les animaux survivre à la destruction de la capsule gauche et mourir après la destruction de la capsule droite, ne voit dans la mort qu'un accident dû au traumatisme. Beruti arrive aux mêmes conclusions, et cependant il a vu la mort survenir au bout de dix heures chez les chevaux qui avaient subi la double ablation, alors que l'ablation d'une seule capsule gauche ou droite donnait une survie de plus de quinze jours. Nous avouons ne pas comprendre sa conclusion.

Chatelain, ayant fait cinq expériences sur des lapins, attribue la mort aux lésions des filets nerveux qui se rendent à la capsule. Telle est également l'opinion de Harley.

Tous ces travaux eurent lieu de 1856 à 1859. Brown-Séquard, qui, dans son mémoire de 1858, avait réfuté victorieusement ses premiers contradicteurs, paraît abandonner la question. Nous ne le voyons même pas répondre à Schiff (204), qui, en 1863, vient affirmer que, chez le rat, l'ablation des capsules n'est pas mortelle, et surtout n'entraîne pas d'augmentation de pigment dans le sang, ni de phénomènes de pigmentation des muqueuses.

Longtemps après, Schiff devait reconnaître que ses expériences prêtaient à la critique. Nous n'avons pas trouvé dans

ses mémoires ce changement d'opinion, mais nous le citons d'après l'affirmation d'un de ses élèves, Gourfein (118). Schiff, dans un article de 1865, rapportait des survies de cinquante-six jours après l'ablation des deux capsules. « Depuis lors, dit Gourfein, mon vénéré maître a changé d'opinion, ses recherches ultérieures lui ont montré que les capsules surrénales étaient des organes très importants pour la vie, et si, dans ses premières expériences, il avait constaté une longue survie, celle-ci était due au fait que l'opération avait laissé subsister quelques morceaux des glandes, morceaux qui ont régénéré, et c'est à cette régénération qu'est due la longue survie des animaux acapsulés. »

De nouveau, après le mémoire de Schiff, nous trouvons un intervalle de vingt ans, pendant lequel le silence se fait sur les fonctions des capsules surrénales.

Les médecins discutent sur la maladie d'Addison, recueillent des faits cliniques avec autopsie, mais les physiologistes semblent abandonner la question. Nothnagel (175) en 1885 reprend les expériences de Brown-Séquard. Préoccupé avant tout de reproduire la pigmentation addisonnienne, il cherche plutôt à irriter qu'à détruire totalement les capsules. Il les comprime entre les mors d'une pince, détermine une inflammation, et signale à la suite de ces traumatismes quelques taches pigmentaires.

Tizzoni (217), dans une série de mémoires, 1884-1886-1888, cherche au contraire à détruire les capsules. Il a recours non à l'ablation, mais au curetage de la glande, et, s'il est difficile dit-il, « d'obtenir à droite la destruction complète primitive de la capsule, à cause des rapports anatomiques avec la veine cave, on peut obtenir une destruction complète secondaire, par la nécrobiose à laquelle succombent le peu d'éléments qui restent de la capsule à la suite du processus réactif local ». Les tentatives d'ablation des deux capsules furent en réalité peu nombreuses, et, en lisant attentivement ces mémoires, on voit que les survies furent très rares.

Tizzoni, le premier, a signalé chez les animaux opérés la reproduction des capsules ; dans certains cas, il note la régénération de la partie extirpée, ce qui est en contradiction avec la destruction complète secondaire invoquée par lui ; puis il dit « que la reproduction n'a pas lieu sur place ,et par conséquent en partant des restes de l'organe opéré, mais sur un point éloigné de celui d'où a été extirpée l'ancienne capsule, un point plus périphérique et plus interne par rapport au parcours de la veine cave ; que le tissu matrice qui donne lieu à ce nouvel organe est le grand sympathique et que les capsules surrénales font partie du système nerveux de la vie organique ». Pour Tizzoni, en effet, la mort, qui peut survenir aussi bien à la suite de la destruction d'une seule capsule que des deux, est due aux lésions du système nerveux, « caractérisées par un ramollissement, une dégénérescence primitive des fibres nerveuses à laquelle correspond la destruction des cellules nerveuses, altérations qui se produisent aussi bien dans la substance blanche que dans la substance grise de tout l'axe cérébro-spinal ».

Stilling (207) reprend les expériences de Tizzoni, il enlève les capsules, ou bien il se borne à faire la ligature de leurs vaisseaux. L'organe se gonfle d'abord, à la suite d'une forte hyperhémie par stase ; puis il s'atrophie rapidement, et il est quelquefois difficile de retrouver plus tard les débris de la capsule dont les cellules sont entièrement détruites. Stilling reconnut que la survie est normale après l'ablation d'une seule capsule, alors que l'ablation des deux est toujours mortelle. Il constata, de plus, ce qui est très important, qu'après l'ablation d'une seule capsule, l'autre subit une hypertrophie, que cette condition permet d'appeler compensatrice ; en outre, chez les animaux ayant survécu quelque temps à la double opération, il constata l'existence de capsules accessoires.

Alezais et Arnaud (30) arrivent aux mêmes conclusions que Tizzoni. « La capsule surrénale n'est pas un organe indispensable à la vie. Ses fonctions inconnues, peuvent être, chez

l'animal, troublées, même supprimées, au moins momentanément, sans que l'organisme présente d'autres modifications notables que l'hyperpigmentation cutanée et muqueuse, qui est encore à contrôler. Toutefois la lésion des capsules surrénales détermine fréquemment la mort, par l'explosion d'accidents nerveux hâtifs ou retardés qui s'accompagnent, lorsque la survie le permet, d'une altération ascendante du système nerveux sympathique pouvant atteindre les cordons latéraux de la moelle. » Mais, en lisant attentivement leur mémoire, nous voyons très peu d'expériences dans lesquelles l'ablation des deux capsules a été faite. Deux chiens opérés des deux côtés ont survécu, mais l'ablation n'a été que partielle à droite dans les deux cas. En voyant le mode opératoire le plus souvent employé des auteurs, il est facile de se rendre compte des survies observées. La destruction de la capsule droite ne doit pas être complète. C'est du reste ce que Alezais et Arnaud signalent eux-mêmes dans leurs observations. Telle l'observation XIV. « Lapin 1400 grammes. La capsule droite est évidée le 28 juillet; le 12 septembre on enlève la capsule gauche hypertrophiée. Mort le 9 mars. La capsule droite, évidée le 28 juillet, ne présente pas trace de l'opération. Elle s'est réparée, arrondie et hypertrophiée. » Dans d'autres observations, la capsule droite ne s'est pas régénérée, mais tantôt on trouve un fragment de la capsule non altéré (XV), tantôt la capsule est réduite au tiers de son volume (XLVI). Il faut remarquer que ces expériences, bien qu'imprimées en 1891, ont été faites en 1888, et qu'à cette époque l'importance accordée à l'ablation totale, absolue, de l'organe en étude, n'était pas mise en évidence.

Nous arrêterons cette introduction à l'année 1891, date de notre premier travail fait avec Abelous sur la destruction des capsules surrénales de la grenouille. Depuis 1888, la physiologie avait fait un grand pas dans la connaissance générale de la physiologie des glandes vasculaires sanguines. L'expérience cruciale de Von Mering et de Minkowski, 1889, sur la

nécessité de l'ablation totale du pancréas pour produire le diabète, permet désormais d'expliquer les contradictions observées dans les travaux antérieurs.

D'autre part, les conceptions de Brown-Séquard sur les glandes à sécrétions internes, les recherches si intéressantes sur les effets consécutifs à la destruction totale du corps thyroïde traçaient un nouveau plan de recherches. Mais l'étude approfondie des mémoires antérieurs nous montre que presque toujours la théorie proposée a été déjà émise, plus ou moins timidement, quelquefois nettement, et que le seul mérite que l'on puisse parfois revendiquer est d'apporter une démonstration expérimentale au lieu d'une simple hypothèse.

Je dois, avant d'entrer dans l'exposé des recherches, accomplir un agréable devoir, celui de remercier et mes maîtres et mes collaborateurs. C'est en 1885 que Charles Richet, sur la recommandation de Grancher, m'associa à ses recherches de calorimétrie. Depuis onze ans j'ai vécu dans l'intimité de celui dont je m'honore d'être l'élève, et qui a toujours voulu être avant tout un ami. Je ne saurais mieux dire, pour caractériser l'influence que Ch. Richet peut avoir sur ses élèves, que de rappeler ici le beau passage de son discours prononcé au banquet offert à M. Berthelot.

« ...Entre le maître et les élèves, par les conversations familières, les conseils, les réprimandes même, des relations étroites s'établissent, et l'âme malléable des jeunes hommes y reçoit du maître une empreinte définitive. C'est une vraie fraternité, celle qui est sainte entre toutes, la fraternité dans le travail.

« Et puis, maîtres et élèves marchent vers le même but, avec la même foi et la même religion : la foi dans la science et la religion de la vérité. »

M. Laborde m'a ouvert les portes du Laboratoire des travaux pratiques de physiologie ; c'est sous sa direction et celle de ses excellents préparateurs d'alors, Gley et Rondeau,

que j'ai fait mes débuts de pratique physiologique. L'amitié qui m'unit à Gley ne saurait me faire oublier l'influence heureuse et constante que le distingué physiologiste a exercée sur mes travaux. Merci de ses conseils, merci surtout de ses critiques. Quant à mes collaborateurs Abelous, Athanasiu, Charrin, Chassevant, c'est grâce à eux que j'ai pu mener à bien ce travail. Les noms d'Abelous et de Langlois sont aujourd'hui inséparablement unis dans l'étude historique des capsules surrénales; la partie fondamentale de ce travail a été faite dans une collaboration intime, incessante : pendant dix-huit mois, nous avons travaillé ensemble, cherchant à élucider le problème si ardu, si mystérieux, de la fonction des corps surrénaux.

En associant la bactériologie à la physiologie, nous avons pu avec Charrin étudier sous un jour spécial la fonction de ces organes.

Athanasiu m'a apporté, avec un dévouement absolu, l'aide et l'appui d'une instruction technique excellente.

CHAPITRE II

Ablation des capsules surrénales de la grenouille.

Swammerdam signala le premier l'existence de corps jaunes sur les reins et les désigna sous le terme de *corpora heterogenia*. Mais ce ne fut qu'en 1842 que Gruby (121), par une étude attentive du système veineux de la grenouille, conclut à l'analogie de ces corps avec les capsules surrénales des vertébrés.

Ecker (96) en donne la description suivante : « Sur la face ventrale de chaque rein, parallèlement à leur grand axe, mais inclinant un peu vers le bord externe, se voit à l'œil nu, mais mieux encore à la loupe, un organe en forme de bande ou

tractus, en connexion étroite avec le réseau des *venæ revehentes* et le rein lui-même. Cet organe, à l'état frais, est d'un jaune franc et se détache nettement sur le fond rouge foncé du rein. Il est constitué par une série de tubes étroitement accolés les uns aux autres, lui donnant un aspect bosselé. Ces corps sont remplis en partie d'une substance jaunâtre, en partie d'un revêtement épithélial. Nous n'avons aucune donnée sur les rapports qui existent entre le sympathique et les capsules surrénales. »

Pettit (182), dans son étude sur l'anatomie comparée, donne quelques détails importants sur la structure des capsules surrénales. Les masses mamelonnées granuleuses, qui constituent ces glandes, sont adhérentes aux reins et ne paraissent posséder ni vaisseaux, ni nerfs spéciaux. Accolées aux veines, ou développées dans leur épaisseur, les capsules surrénales baignent dans le sang, et comme le fait remarquer Pettit, elles semblent pour cette raison représenter le type par excellence de la glande vasculaire sanguine.

Technique opératoire. — Par suite des dispositions anatomiques que nous venons de décrire brièvement, on ne peut songer à l'ablation des capsules surrénales avec des ciseaux, ni même avec une petite curette tranchante. Aussi, comme procédé de destruction, avons-nous employé la cautérisation ignée, soit à l'aide d'un galvano-cautère, soit simplement avec une boucle en fil de fer ou en platine, portés au rouge sombre. On peut ainsi localiser avec beaucoup de précision la lésion et ne toucher que la capsule. C'est le procédé employé par les auteurs qui, après nous, ont pris la grenouille comme sujet d'étude : Albanese (27), Gourfein (118).

On relève les viscères et on découvre ainsi la face antérieure des reins avec les capsules. Leur cautérisation est alors facile, en particulier sur les grenouilles mâles, mais sur les femelles on est souvent gêné en été par la présence des œufs, et en hiver par l'énorme développement des oviductes. Il vaut mieux opérer sur des grenouilles d'été que sur des gre-

nouilles d'hiver; car, chez ces dernières, les capsules sont beaucoup moins apparentes à cause d'une diminution notable dans la quantité du pigment jaune qu'elles contiennent. Ces organes subissent en outre une certaine atrophie pendant l'hibernation. Cette observation, que nous avons pu faire fréquemment, vient confirmer la théorie que nous émettrons plus loin sur le rôle de ces organes. Généralement, la cautérisation des capsules ne donne pas lieu à une hémorragie sérieuse. L'opération terminée, on suture la paroi abdominale d'abord, puis la peau, avec de la soie fine en faisant des points de suture assez serrés pour éviter la hernie des viscères.

Les suites de l'opération sont très simples et jamais nous n'avons constaté de choc post-opératoire. Le fonctionnement des reins n'est pas altéré par cette cautérisation légère, ainsi que le démontrent plusieurs faits expérimentaux : 1° les grenouilles opérées continuent à uriner, et nous avons souvent noté le jet d'urine qu'elles lancent, quand on les saisit, vingt-quatre ou quarante-huit heures après l'opération ; 2° on peut cautériser le rein en dehors des capsules, et très largement, sans que cette opération amène la mort des animaux ; 3° nous avons sectionné entre deux ligatures le segment inférieur des deux reins, supprimant ainsi la fonction de ces organes. Dans ce cas, les grenouilles survivent beaucoup plus longtemps qu'après la destruction des deux capsules. La survie en moyenne a été de cinq jours. Albanese a du reste répondu à cette objection possible, en montrant que l'élimination des substances toxiques continue à se faire chez les genouilles acapsulées.

Bien qu'une antisepsie rigoureuse ne soit pas nécessaire comme chez les animaux supérieurs, il est toujours prudent d'employer, soit pour la cavité abdominale, soit pour les instruments, une solution antiseptique faible. Nous nous sommes servis souvent d'une solution de sublimé très diluée, et dans quelques cas, l'opération faite, avant la pose des sutures, nous

lavions la cavité péritonéale avec la solution physiologique bouillie.

Ce lavage permet d'enlever la faible quantité de substance antiseptique qui pourrait rester dans la cavité, et d'y substituer au contraire un liquide dont l'absorption ne peut qu'exercer un effet salutaire sur l'état général.

I. — DESTRUCTION D'UNE SEULE CAPSULE

Les animaux ne présentent aucun trouble, leur attitude et leurs réactions sont absolument normales.

EXPÉRIENCES. — Le 21 août, à 8 h. 30 du matin, sur six grenouilles (cinq mâles et une femelle) toutes de taille moyenne, on détruit complètement par cautérisation la capsule gauche. Les grenouilles paraissent absolument normales après l'opération: les jours suivants, aucun trouble n'apparaît.

Le 10 septembre, c'est-à-dire vingt jours après l'opération, on ne constate pas le moindre trouble.

On sacrifie les animaux pour constater l'état de la capsule intacte, on ne remarque pas (en apparence au moins) d'hypertrophie de la capsule droite.

II. — DESTRUCTION COMPLÈTE D'UNE CAPSULE ET DE LA MAJEURE PARTIE DE L'AUTRE

Les symptômes varient avec l'étendue de la destruction :

1° Si une capsule étant complètement cautérisée, on détruit la presque totalité de la deuxième capsule, les grenouilles meurent généralement, mais leur survie est toujours plus longue que celle des grenouilles dont les deux capsules ont été totalement détruites. Nos expériences ultérieures sur les mammifères nous porteraient à croire que dans quelques cas il y a eu destruction lente du tissu capsulaire restant. Au moment de la mort, on observe souvent des secousses convulsives et une respiration dyspnéique.

2° Si on laisse intact un fragment notable de la seconde capsule, au moins un quart en longueur, la survie est la même que pour les grenouilles dont on n'a détruit qu'une capsule.

III. — DESTRUCTION DES DEUX CAPSULES SURRÉNALES

La destruction complète des deux capsules entraîne fatalement la mort. Immédiatement après l'opération, les animaux ne présentent aucun trouble : ils sautent et réagissent avec leur vivacité habituelle. Ce n'est qu'au bout d'un certain temps que se produisent des troubles qui ont la mort pour conséquence. Mais la durée de la survie est variable. Elle varie tout d'abord selon la saison, selon que l'on opère sur des grenouilles d'été ou sur des grenouilles d'hiver. Nous avons vu des grenouilles en hibernation vivre douze et treize jours après l'opération. Il n'en est plus de même pour les grenouilles d'été. La durée moyenne de leur survie n'a jamais dépassé quarante-huit heures. Mais si on maintient les grenouilles d'hiver à une température moyenne de 22°, leur survie diminue notablement, et de douze à treize jours elle peut s'abaisser à trois.

Albanese, qui opérait au mois de janvier à des températures ne dépassant jamais 13 ou 14 degrés, a noté chez les animaux une survie de cinq à six jours en moyenne. Gourfein trouve que la mort varie de vingt-quatre heures à six jours ; mais, dit-il, « nous n'avons pas remarqué de différence dans la survie entre les expériences faites en hiver et celles faites en été ». Plus loin il ajoute : « La majeure partie de nos expériences ont été faites en hiver à la température de notre laboratoire qui varie entre 20° et 22°. » Or, c'est précisément le chiffre de 22° que nous citons plus haut, et qui amenait chez les grenouilles d'hiver une diminution notable de survie.

Les premiers symptômes morbides observés chez les grenouilles acapsulées consistent dans une sorte d'apathie, de paresse à se mouvoir quand on les excite ; mises dans l'eau profonde, après quelques mouvements de natation, elles se laissent tomber au fond du bac et on ne les voit plus remonter à la surface. Mais il est très rare d'observer ces symptômes

avant la seconde journée, surtout si on a laissé l'animal au repos ; ce n'est que de la vingt-quatrième à la trentième heure que des troubles se manifestent. Tout d'abord, on remarque une incoordination assez nette dans les mouvements des pattes postérieures, quand la grenouille saute. En outre, les animaux se fatiguent très vite et l'affaiblissement musculaire s'accentue de plus en plus. Cette paresse frappe d'abord les fléchisseurs et les adducteurs, et en dernier lieu les extenseurs. Bientôt la paralysie des pattes postérieures est complète : la grenouille ne peut répondre aux excitations les plus douloureuses que par de faibles mouvements de son train antérieur. Les pattes antérieures se prennent à leur tour, et l'animal reste inerte dans la résolution la plus complète ; la respiration devient de plus en plus lente, la pupille se rétrécit, les contractions cardiaques sont faibles, rares, la circulation capillaire examinée au microscope très ralentie, et l'animal meurt. Si, au lieu de laisser la grenouille au repos après l'opération, on l'irrite de temps à autre, de façon à provoquer de fréquents mouvements réactionnels, on remarque que la paralysie se produit beaucoup plus vite, et la survie peut être notablement abrégée. De ces faits, on peut déjà conclure que la longueur de la survie est en raison inverse de l'activité des échanges chimiques de l'animal. Plus ces échanges sont actifs, comme chez les grenouilles d'été, plus la mort arrive rapidement.

Expériences. — Le 23 août, à 7 h. 30 du matin, six grenouilles rousses (quatre mâles et deux femelles) sont opérées : après l'opération, les grenouilles réagissent vigoureusement et paraissent absolument normales.

Pendant la journée du 23, pas de troubles.

Le 24, dans la matinée, deux grenouilles sont déjà paralysées de leur train postérieur, les quatre autres grenouilles présentent une parésie marquée : quand on les retourne sur le dos, elles ne peuvent reprendre que très difficilement leur attitude normale.

A 4 heures, deux grenouilles sont mortes ; les quatre autres meurent à 5 heures.

Autopsie. — Rien de particulier du côté des viscères abdominaux, pas d'hémorragie, pas de congestion.

Cœur : en diastole sur quatre grenouilles et en systole sur les deux autres.

Centres nerveux : rien de particulier.

On voit que ces grenouilles n'ont pas survécu trente-six heures.

Comme exemple de survie prolongée, nous citerons les suivants :

Le 12 novembre, à 2 heures de l'après-midi par une température extérieure très basse, deux grenouilles mâles, rousses, de la taille moyenne, sont opérées. Ces grenouilles sont en hibernation ; leurs mouvements sont lents et paresseux. Les capsules, très peu pigmentées, sont à peine apparentes. Hémorragie assez abondante pendant la cautérisation.

Après l'opération, réactions normales.

Les grenouilles sont laissées dans une salle sans feu où la température est très basse (5° au-dessus de 0).

Jusqu'au 23 novembre, pas de troubles apparents. Le 24 novembre, les réactions sont moins vigoureuses. Quand on les retourne sur le dos, les grenouilles ne peuvent reprendre leur position normale.

Le 24 novembre au matin, les grenouilles sont paralysées et meurent dans l'après-midi.

A l'autopsie on constate que la cautérisation a porté non seulement sur les capsules, mais aussi un peu sur le rein. Rien du côté des centres nerveux. Cœur en diastole.

Le 12 octobre, à 9 heures du matin, deux grenouilles mâles de taille moyenne sont opérées. Vessie vide. Capsules peu pigmentées.

Jusqu'au 13 octobre, dans l'après-midi pas de troubles. La sécrétion urinaire paraît se faire normalement, car, en saisissant une grenouille, elle émet un jet d'urine.

Le 13 octobre, à 5 heures du soir, la faiblesse musculaire est très marquée.

Le 14 octobre, à 10 heures du matin, une des grenouilles est mourante. L'autre est paralysée, elle meurt le soir seulement à 6 heures.

Le 25 août, à 8 heures du matin, deux grenouilles mâles subissent la destruction totale de deux capsules. Après l'opération, réactions normales.

Au bout de deux ou trois heures, on les irrite de façon à provoquer des réactions énergiques.

On remarque que les mouvements, d'abord très vifs, s'affaiblissent rapidement.

A deux heures d'intervalle, on renouvelle les excitations : la faiblesse musculaire paraît avoir augmenté considérablement ; les grenouilles rampent, mais ne sautent plus.

A 9 heures du soir, la parésie a encore fait de grands progrès.

A 10 h. 30, la paralysie est complète ; les grenouilles meurent dans la nuit.

IV. — TENTATIVES DE GREFFE

Bien que nos premières tentatives de greffe n'aient pas été couronnées de succès, nous devons les rappeler ici, car elles ont donné des résultats assez encourageants et ont précédé les recherches postérieures plus heureuses d'Abelous, puis de Gourfein.

On insérait sous la peau d'une grenouille acapsulée, dans le sac lymphatique dorsal, des fragments de reins avec les capsules adhérentes. Dans ce cas, la survie fut plus longue que celle des grenouilles dont on avait détruit simplement les deux capsules. Elle fut le double au moins. Nous avons vu des grenouilles d'été, ainsi traitées, vivre cinq à six jours. A l'autopsie, on remarque que les fragments des reins insérés dans le sac dorsal ont subi une altération très apparente; ils sont décolorés et paraissent réduits de volume. De plus, le pigment des capsules a complètement disparu, et on distingue très difficilement ces organes. Mais les fragments du rein n'avaient contracté aucune adhérence. Il ne s'agissait donc pas là d'une greffe véritable; il y a eu peut-être absorption lente de la substance capsulaire, phénomène correspondant à une injection continue d'extrait.

Expériences. — Le 29 août, à 7 h. 30, sur quatre grenouilles mâles, A, B, C, D, on détruit les deux capsules. Sur deux de ces grenouilles, C et D, on insère dans le sac lymphatique dorsal (en fendant la cloison aponévrotique latérale) les deux reins, avec leurs capsules attenantes, pris à deux grenouilles normales qui viennent d'être sacrifiées.

Le 31 août au matin, on trouve les deux grenouilles A et B mortes; les deux grenouilles C et D ne présentent pas de troubles.

Le 1er septembre au soir pas de troubles encore.

Dans la journée du 2 septembre, leurs mouvements paraissent affaiblis.

Dans la matinée du 3 septembre, on trouve les deux grenouilles mortes.

Peu de temps après, Abelous (22) réussissait à obtenir de véritables greffes, et, quand la greffe était prise, il enlevait

les capsules, voyait l'animal survivre ; puis douze jours après, détruisant la greffe, il observait le syndrome habituel des animaux privés de capsules. Gourfein (118), en utilisant la même méthode, a obtenu des résultats analogues ; il a tenté en outre de greffer des capsules de cobayes, mais sans succès d'ailleurs.

V. — INJECTION D'EXTRAIT DE CAPSULES

Étant donné le faible volume des capsules, leur vascularisation intense, il y avait lieu de supposer *a priori* que les injections d'extrait seraient à peu près inefficaces. Nous avons néanmoins voulu tenter cet essai. Pour cela, nous avons pris les capsules avec les fragments de rein adhérents, et nous les avons broyées dans une solution physiologique de sel marin. Nous avons injecté cet extrait, mais nous devons dire que la survie n'a jamais dépassé de plus de vingt-quatre heures celle des grenouilles dont les deux capsules avaient été simplement détruites, et cette augmentation dans la durée de la survie est trop faible pour nous autoriser à tirer une conclusion favorable de l'utilité des injections d'extrait capsulaire chez les grenouilles acapsulées.

VI. — TOXICITÉ DU SANG DES GRENOUILLES ACAPSULÉES

Si dans la veine abdominale ou même dans les sacs lymphatiques on injecte le sang d'une grenouille acapsulée et présentant tout le syndrome décrit plus haut à une grenouille qui vient de subir la même opération, on observe une paralysie rapide et la mort.

On sacrifie une grenouille parésiée et mourante ; on lave son appareil circulatoire avec la solution physiologique, en introduisant une fine canule dans le bulbe artériel et une

autre dans le sinus veineux; on recueille le liquide qui s'écoule. On peut encore décapiter la grenouille, exciser son cœur et obtenir ainsi quelques gouttes de sang, mais la quantité est toujours minime et il vaut mieux laver l'appareil circulatoire, ce qui donne un mélange de sang et de solution saline. On injecte de 2 à 5 centimètres cubes de ce mélange soit dans la veine abdominale, soit dans les sacs lymphatiques d'une grenouille dont les capsules ont été détruites quelques heures avant et qui ne présente encore aucun trouble. Immédiatement après l'injection, la grenouille réagit normalement; mais, au bout de quinze à vingt minutes, les mouvements s'affaiblissent, la paralysie est complète. Pourtant la grenouille vit encore quelque temps, et ce n'est qu'au bout de cinq à six heures que le cœur cesse de battre.

La même injection faite à une grenouille normale ne produit que des troubles très légers et passagers.

Tels sont les faits que nous avons observés dans une première série de recherches sur les grenouilles.

De ces faits nous avons conclu :

1° Que la mort qui se produit fatalement à la suite de la destruction des deux capsules est bien le résultat de la suppression d'organes essentiels et non point le résultat du choc opératoire, ni d'une inhibition, pour les raisons suivantes :

a) Les grenouilles ne présentent aucun trouble dans les vingt-quatre heures qui suivent la destruction totale.

b) Ces troubles sont encore plus tardifs quand la destruction n'est pas absolument complète.

c) L'insertion sous-cutanée de fragments de reins avec les capsules attenantes prolonge la survie, ce qui serait évidemment sans effet sur des phénomènes d'inhibition.

2° La mort n'est pas non plus la conséquence d'un trouble de la fonction rénale, ainsi que nous l'avons établi précédemment.

VII. — AUTO-INTOXICATION

Après avoir constaté la mort plus ou moins rapide des grenouilles acapsulées, la toxicité du sang de ces animaux pour des grenouilles opérées récemment, il fallait chercher le mécanisme même de l'auto-intoxication.

Nous avons remarqué, sur les grenouilles qui venaient de succomber à la suite de la destruction des deux capsules et sur les grenouilles paralysées à la suite de l'injection du sang de grenouilles acapsulées mourantes, que l'excitation faradique du sciatique ou des nerfs lombaires ne produisait plus aucune contraction musculaire, alors que l'excitant électrique appliqué directement aux muscles déterminait encore des réactions manifestes.

Nous avons été naturellement conduit à nous demander si la substance toxique ou, pour ne rien préjuger, les substances toxiques qui s'accumulent dans l'organisme après la destruction des deux capsules, n'agissaient pas sur les terminaisons motrices à la façon du curare.

Pour résoudre cette question, le moyen le plus simple était de répéter l'expérience classique de Claude Bernard sur le curare, c'est-à-dire de mettre a nu le sciatique d'un côté et en appliquant au-dessous du nerf une ligature serrée sur le membre, d'interrompre la circulation en ne laissant subsister que la continuité nerveuse de la patte avec le tronc.

On prend une grenouille dont on détruit les deux capsules trois heures avant : cette grenouille est encore très vivace et réagit vigoureusement. On met à nu un sciatique et au-dessous du nerf on lie très fortement le membre au niveau du tiers moyen de la cuisse.

Immédiatement après, on recueille le sang et on lave l'appareil circulatoire d'une grenouille mourante à la suite de la destruction des deux capsules et on injecte 5 centimètres

cubes de mélange de sang et de solution saline à la grenouille dont une patte avait été liée.

Immédiatement après l'injection, la grenouille réagit avec vigueur et saute avec vivacité. Mais au bout de quinze minutes, elle présente des troubles parésiques très nets. C'est avec beaucoup de peine qu'elle fléchit le membre postérieur intact. En revanche, la mobilité des membres antérieurs paraît encore intacte.

On met à nu le sciatique gauche. Une heure après l'injection, il n'y a plus aucune contraction apparente dans la patte non liée; l'autre patte réagit par des contractions musculaires faibles, mais nettes. Si à ce moment on excite par un courant faradique très faible, presque insensible à la langue, le sciatique de la patte non liée, on obtient quelques faibles secousses du gastrocnémien. Les contractions sont beaucoup plus fortes dans la patte liée.

Au bout de deux heures, avec un courant de moyenne intensité, on obtient des contractions très énergiques dans la patte liée, des secousses à peine apparentes dans la patte opposée. A ce moment les mouvements respiratoires sont très ralentis.

Trois heures après l'injection, même avec un courant très fort (la bobine induite au 0), on n'obtient rien dans la patte non liée, tandis qu'un courant beaucoup plus faible, très supportable à la langue, donne lieu à d'énergiques réactions dans la patte liée.

Donc, le nerf de la patte non liée ne donne plus de contractions musculaires sous l'influence d'un courant faradique même très fort. Cependant les muscles de cette même patte réagissent encore avec un courant de moyenne intensité appliqué directement sur eux; les muscles de la patte liée réagissent avec un courant plus faible.

Nous trouvons donc dans ces faits une analogie remarquable avec les phénomènes de l'intoxication curarique. Sans doute les effets toxiques sont plus lents, ce qui peut être dû

à la faible quantité de poison injecté. Mais les résultats définitifs sont comparables, à cette différence près que l'irritabilité musculaire paraît plus affaiblie que dans l'intoxication par le curare.

L'hypothèse émise sur l'accumulation dans le sang d'un poison présentant des analogies avec le curare a été très nettement attaquée dans un récent travail de Gourfein (118). Après avoir confirmé nos recherches sur le rôle essentiel des capsules, sur la survie possible si on en laisse un fragment,

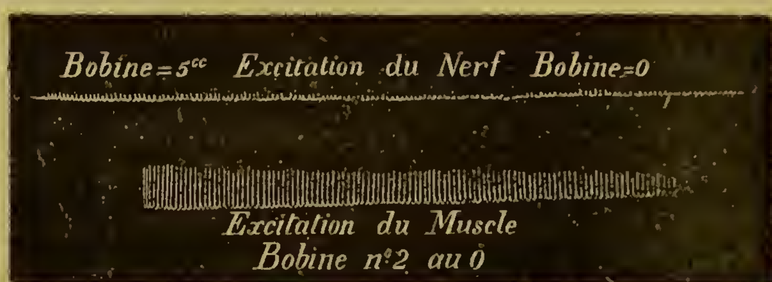


Fig. 1. — Grenouille acapsulée depuis 60 heures. L'excitation du nerf sciatique détermine une contraction à peine visible du muscle. l'excitation directe du muscle donne lieu à une série de contractions sensibles. Abelous (23).

sur les troubles dans le mouvement, Gourfein nie absolument le symptôme curarique signalé par nous. Il a constaté, même cinq heures après la mort, l'excitabilité du nerf sciatique, alors que chez nos animaux cette excitabilité avait disparu au moment même où le cœur s'arrêtait en diastole. Il ne paraît pas avoir répété notre expérience de Claude Bernard avec le sang d'une grenouille intoxiquée.

Nous avons, à la suite de la publication du travail de Gourfein, répété les recherches poursuivies autrefois avec Abelous, et nous avons pu constater de nouveau la disparition des réactions motrices chez les grenouilles acapsulées mourantes quand on excitait le nerf sciatique, alors que le même courant qui se montrait inefficace quand il était appliqué sur le nerf, déterminait une contraction par excitation directe du muscle gastrocnémien.

VIII. — TOXICITÉ DE L'EXTRAIT ALCOOLIQUE DE MUSCLES DE GRENOUILLES ACAPSULÉES

Après avoir constaté qu'en été les grenouilles meurent plus vite, par destruction des capsules surrénales, qu'en hiver, et avant de connaître l'intéressant travail d'ALBANESE (28) sur l'influence de la fatigue chez les animaux privés de capsules surrénales, nous avions émis l'opinion que la substance toxique qui s'accumule dans le sang devait se former pendant la contraction musculaire.

C'est guidé par cette idée, que nous avons cherché la toxicité de l'extrait musculaire de grenouilles acapsulées ou de grenouilles tétanisées, pour des animaux de même espèce normaux ou acapsulés.

On prépare trois extraits alcooliques en prenant 10 grammes :

A. De muscles de grenouilles normales;

B. De muscles de grenouilles acapsulées depuis vingt-quatre ou quarante-huit heures ;

C. De muscles de grenouilles récemment acapsulées et électrisées ;

D. De muscles de grenouilles à cœur ligaturé et électrisé.

Ces 10 grammes sont broyés dans de l'alcool à 90° avec du verre pilé ; le liquide filtré est évaporé à siccité, puis redissous dans 10 centimètres cubes d'eau salée à 7 p. 100.

EXPÉRIENCE. — Grenouille acapsulée de 20 grammes, opérée de la veille.

Injection lente de 4 centimètres cubes de la solution A. Aucun phénomène appréciable.

Grenouille acapsulée de 22 grammes.

6 heures. Injection lente de 4 centimètres cubes de la solution B dans le sac lymphatique dorsal. A la fin de l'injection du quatrième centimètre cube, à 6 h. 5, on constate de la résolution musculaire ; la pupille est contractée, la respiration faible, les mouvements spontanés font défaut; excité, l'animal rampe lentement et difficilement.

6 h. 30. La paralysie est complète, le sciatique reste cependant excitable.

6 h. 40. Cœur arrêté en diastole.

Grenouille normale de 22 grammes.

6 h. 10. Injection de 5 centimètres cubes de la solution B, vive réaction ; l'animal saute.

6 h. 35. Toujours active, présente même une légère tendance au strychnisme. Contraction des pattes postérieures quand on fait une excitation électrique. Le lendemain, complètement remise.

Expérience. — Grenouilles du même poids (30 grammes), acapsulées. Injectées l'une avec 5 centimètres cubes de la solution D, la seconde avec solution C, la troisième avec solution A.

Les phénomènes de résolution apparaissent presque aussi rapidement pour les grenouilles injectées avec de l'extrait de muscle de grenouilles tétanisées, ayant la circulation arrêtée par une ligature sur le bulbe aortique, que pour celles injectées avec l'extrait de muscle de grenouilles acapsulées six heures avant, et tétanisées dans les mêmes conditions. Alors que les animaux ayant reçu les solutions C et D meurent une heure environ après l'injection, la grenouille injectée avec la solution A était encore vivante le soir, mais trouvée morte le lendemain matin.

Expérience. — Grenouille incomplètement cautérisée quatre jours avant.

Injection de 4 centimètres cubes de la solution B. Quinze minutes environ après la dernière injection, on observe la résolution des membres, la paresse du mouvement ; mais, une heure et demie après, l'animal paraît remis. Il suffit alors d'une injection de 1 centimètre cube pour faire revenir momentanément les symptômes parésiques. On trouvera dans nos recherches sur le chien une expérience qui présente une analogie complète avec cette dernière.

Signalons encore ce fait que l'extrait alcoolique du muscle des grenouilles acapsulées, évaporé à 100°, conserve sa toxicité.

CHAPITRE III

Ablation des capsules surrénales chez le cobaye et le lapin.

I. — ANATOMIE ET TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Le cobaye est l'animal de choix pour l'étude des fonctions des capsules surrénales chez les mammifères.

Les laparotomies chez cet animal sont faciles, son péritoine étant beaucoup moins susceptible que celui du lapin et même du chien. Et il suffit à cet égard de rappeler les expériences de Brown-Séquard, qui, en 1856, pour démontrer que la mort survenant après la destruction des capsules ne résultait pas du traumatisme, mettait à nu la masse intestinale d'un cobaye, la laissait traîner sur la table d'opération, puis refermait la cavité et voyait les animaux survivre quand on laissait intactes les capsules.

Un autre avantage est certainement le petit volume de l'animal, qui permet de l'emporter chez soi et de suivre plus facilement la marche des phénomènes. Mais à côté de ces points, surtout du dernier, qui ne paraîtra puéril qu'à ceux qui n'ont jamais eu l'occasion et le regret d'abandonner un animal intéressant, parce que la nuit et les règlements chassent l'observateur du laboratoire, il en est un autre plus important encore.

Les capsules surrénales du cobaye sont volumineuses. Le paca seul, d'après Pettit, posséderait ces organes aussi développés.

Cuvier (75) avait été déjà frappé de leurs dimensions, et il donne le rapport existant entre le rein et la capsule chez quelques animaux très différents.

	Phoque.	Cheval.	Guenon.	Rat.	Cobaye.
$\frac{\text{Capsules}}{\text{Reins}}$	$\frac{1}{150}$	$\frac{1}{30}$	$\frac{1}{16}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{8}$

Ayant pris un grand nombre de poids de capsules surrénales chez diverses espèces, nous avons calculé également, non plus le rapport du poids des capsules avec celui des reins, mais avec celui du corps, et nous trouvons les chiffres suivants :

	Chien.	Cheval.	Homme.	Lapin.	Cobaye.
$\frac{\text{Capsules}}{\text{Corps entiers}}$	$\frac{1}{6000}$ à $\frac{1}{3000}$	$\frac{1}{12000}$	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{10000}$	$\frac{1}{1500}$ à $\frac{1}{2000}$

Le poids des capsules peut varier d'un sujet à l'autre; cependant nous pouvons admettre que, sur 100 cobayes d'un poids de 500 à 600 grammes, 80 p. 100 possèdent des capsules pesant ensembles 26 à 30 centigrammes. Très rarement, on trouve des poids inférieurs; quant aux poids supérieurs, ils sont plus fréquents, et nous avons même trouvé des capsules pesant 25 centigrammes chaque. Mais il faut à cet égard faire une réserve : l'hypertrophie que nous avons observée dans certaines conditions pathologiques doit peut-être être invoquée dans certains cas. Les cobayes en réserve sont exposés à de nombreux dangers de contagion; parfois même nous avons pu tomber sur des animaux ayant servi à des expériences antérieures et considérés comme guéris.

Dans notre mémoire, avec Abelous, nous insistions encore sur un point spécial : la rareté des capsules accessoires chez le cobaye. Alezais et Arnaud avaient signalé la fréquence relative de ces corps supplémentaires chez le lapin, 1 lapin sur 20 présenterait d'après eux ces glandules. Les expériences poursuivies sur les lapins ne sont pas assez nombreuses pour permettre de confirmer ces chiffres. Je n'ai pas opéré plus de 60 de ces animaux, et chez un certain nombre d'opérés, les recherches n'ont pas été poussées de ce côté. Je dois signaler toutefois deux cas de capsules accessoires dans le voisinage de la veine cave.

Or chez les cobayes, — et nos recherches portaient alors sur plus de 150 animaux, — nous n'avions trouvé que deux cas de

glandes supplémentaires, soit 1 sur 70, chiffre bien inférieur à celui cité plus haut et à ceux que nous pourrons donner pour les chiens

Les injections de toxine, en déterminant une hypertrophie, non seulement des glandes normales, mais des amas glandulaires surrénaux qui peuvent être disséminés dans la cavité abdominale, nous ont permis de reconnaître assez souvent des capsules accessoires chez les cobayes intoxiqués. Sans pouvoir donner de chiffres exacts, il nous paraît que la proportion pourrait être ramenée vers le chiffre de 1 p. 20. Mais il est probable alors que le même rapport serait modifié et dans le même sens chez le lapin.

Anatomie. — Les capsules surrénales chez les cobayes présentent dans leurs rapports avec les reins une situation analogue à celle observée chez l'homme. La capsule gauche a une forme prismatique, déprimée à sa face interne par l'extrémité supérieure du rein qu'elle recouvre, et auquel elle est reliée par un tissu conjonctif peu résistant.

Le tissu conjonctif qui l'entoure est du reste à peine visible à l'œil nu, il en est de même des trois groupes d'artères qui arrivent à la capsule, branche phrénique, branche rénale, branche aortique. Nous devons du reste signaler de nombreuses anomalies artérielles, ou plutôt, il nous paraît impossible d'assigner un type normal au système artériel capsulaire.

Le système veineux au contraire présente un type constant. A gauche, une grosse veine émerge du milieu de la face antérieure de la capsule, se loge dans une dépression creusée à cette face, puis, après un trajet très court, se jette dans la veine rénale. Plusieurs fois, nous avons vu une veine musculaire se réunir à la veine capsulaire à sa sortie de la capsule. Dans un cas, il existait deux veines capsulaires, sortant toutes deux de la face antérieure de la capsule, l'une à la place normale, l'autre près de l'extrémité inférieure, en contact avec le rein. Les deux veines débouchaient à 1 millimètre à peine l'une de l'autre dans la veine rénale.

Le système nerveux est représenté essentiellement par des filets du sympathique, émettant de multiples filets qui, les uns, s'arrêtent dans la capsule, les autres passent au-dessus de la capsule pour se rendre aux reins.

La capsule droite présente des dispositions analogues, mais, au lieu d'être en relation avec la veine rénale, elle est en communication immédiate avec la veine cave. Son bord interne est accolé aux gros vaisseaux veineux, la veine capsulaire se jette dans la veine cave sans avoir perdu contact avec la surface de la capsule. Cette disposition anatomique complique singulièrement l'opération de la destruction totale de la capsule droite.

Lapins. — Les capsules surrénales du lapin sont beaucoup plus petites relativement au poids de l'animal que celles du cobaye. Des pesées de capsules surrénales faites sur vingt lapins de 1 500 grammes environ, nous donnent un poids moyen de 25 centigrammes avec des écarts maximum de 20 et de 35 centigrammes. Elles diffèrent du reste totalement d'aspect. Au lieu de la masse prismatique à bords mousses observée chez le cobaye, on trouve un corps lenticulaire très aplati, de couleur beaucoup plus pâle.

La capsule gauche est assez éloignée du rein, elle est même quelquefois en contact avec la veine cave, mais non d'une façon constante, ainsi que pourrait le faire croire la description de Pettit, et la veine capsulaire, comme chez le cobaye, se jette dans la veine rénale, mais tout près de son embouchure dans la veine cave; parfois même, nous avons trouvé cette veine se jetant directement dans la veine cave.

La capsule droite est complètement accolée à la veine cave, masquée par cette veine et quelquefois par la veine rénale. La veine capsulaire droite qui se jette dans la veine cave est toujours très courte, et dans un cas, elle n'existait même pas; la capsule était complètement adhérente à la veine cave, et en fendant ce dernier vaisseau, on pouvait distinguer dans les parois quatre petits orifices veineux provenant

directement de la capsule et représentant en fait le type analogue des orifices veineux observé dans la veine capsulaire du chien.

Le système artériel n'offre rien de spécial, la branche surrénale de l'artère rénale paraît être le vaisseau le plus important à droite, alors qu'à gauche on voit souvent une artériole importante partir de l'aorte.

Technique. — La technique opératoire est la même chez le cobaye et chez le lapin.

Nous donnerons tout d'abord le procédé que nous avons employé au début de ces recherches, procédé que nous avons pu modifier avec l'expérience acquise. Bien que la voie lombaire eût été préférée par la plupart des auteurs antérieurs, les difficultés que nous avons rencontrées, dans nos premières recherches de 1887 avec Rondeau nous ont amené à procéder presque toujours à l'aide d'une laparotomie latérale, en faisant partir l'incision de la dernière côte, sectionnant même quelquefois cette dernière; une incision de 3 centimètres et demi, dirigée de haut en bas, suffit dans la plupart des cas. La contention des intestins et surtout des lobes du foie pour la capsule droite est un des temps délicats de l'opération et qui exige une certaine habitude. Nous avons réalisé cette contention avec des éponges plates et douces, le foie se déchirant facilement. Inutile d'insister sur les précautions antiseptiques. La capsule découverte, on la sépare du rein, qu'il faut récliner légèrement en bas avec l'extrémité d'une sonde cannelée. La face inférieure de la capsule se présente alors très nettement.

Quand il s'agit d'une destruction partielle, il suffit alors de toucher avec la sonde portée au rouge un point quelconque de la capsule, mais si l'on veut obtenir la destruction totale, il faut tout d'abord porter la sonde vers le tiers interne de la capsule, dans la région où la veine capsulaire émerge de l'organe. Il se produit alors une hémorragie d'un sang rouge (veine capsulaire), qu'un coup de sonde au rouge sombre, ou

qu'une légère compression suffit à arrêter le plus souvent. On continue ensuite à évider la capsule avec le bec de la sonde, ou une curette portée au rouge. Les débris de la capsule sont enlevés avec une éponge fixée au bout d'une pince. Par ce procédé, la destruction complète, surtout pour la capsule droite, est difficile ; le plus souvent, les débris qui restent sont touchés par le feu et leur fonction supprimée, mais on ne peut jamais être certain par l'évidement d'avoir détruit totalement le tissu capsulaire.

Nous avons également, dans un grand nombre d'expériences, passé une ligature au catgut à la base de la capsule gauche, espérant déterminer ainsi une atrophie progressive de l'organe.

Telle fut la méthode primitive, et, si je la donne en détail, c'est qu'une grande partie de nos recherches ont été faites sur des animaux opérés de cette façon. Mais j'ai pu constater ensuite qu'il était possible d'extirper totalement, non seulement la capsule gauche, mais également la capsule droite avec la sonde cannelée. Les artères capsulaires sont très petites, il est inutile de poser des ligatures ; quant à la veine capsulaire, par suite d'une disposition anatomique que nous n'avons pas vérifiée, il est vrai, chez le cobaye ni chez le lapin, mais que l'on peut étudier sur le chien, le sang ne peut, dans les conditions ordinaires de la circulation, c'est-à-dire quand il n'y a ni compression de la veine cave en aval, ni tiraillement de ce vaisseau, refluer de la veine rénale ou de la veine cave dans le tronçon veineux.

Nos animaux étaient des sujets adultes, d'un poids oscillant généralement entre 400 et 600 grammes (cobayes) et entre 1 500 et 2 500 grammes (lapins). Quand nous avons opéré sur les deux capsules, soit pour une destruction totale, soit pour une cautérisation partielle, nous l'avons fait en un ou deux temps. Chez quelques sujets, la double opération a été faite en une fois ; chez d'autres, nous avons attendu de un à quinze jours, parfois plus longtemps, n'opérant du second côté que lorsque l'animal avait récupéré son poids primitif et

même au delà, pour éviter ainsi l'objection de l'influence d'un second traumatisme, agissant sur un animal déjà affaibli par une intervention récente.

L'ablation de la capsule gauche peut être faite très rapidement; dix minutes environ depuis le premier coup de bistouri jusqu'à la pose du dernier fil cutané. Pour la capsule droite, il est plus difficile de fixer un délai, tout dépend des rapports plus ou moins étroits qu'elle présente avec la veine cave.

Adoptant l'ordre suivi dans l'exposé de nos recherches sur les grenouilles, nous formerons trois groupes d'expériences:

1° Destruction d'une seule capsule;

2° Destruction partielle ou incomplète des deux capsules;

3° Destruction totale des deux capsules.

II. — DESTRUCTION D'UNE SEULE CAPSULE

C'est presque toujours la capsule droite qui a été détruite. Celle-ci, par suite du voisinage du foie et de la veine cave, est beaucoup plus difficile à opérer; la difficulté était même regardée par GRATIOLET comme telle, qu'il considérait cette ablation comme mortelle. Il nous a donc paru indispensable de débuter toujours par le côté droit. BROWN-SÉQUARD avait déjà montré que cette opération n'est pas toujours fatale, et nos recherches à cet égard sont pleinement confirmatives. Nous avons détruit chez 157 animaux, 117 cobayes et 40 lapins, la capsule droite; un certain nombre de ceux-ci, quand ils ont été rétablis, ont subi la destruction de la deuxième capsule. Les animaux monocapsulés gardés en observation n'ont donné que sept décès, se produisant après plus de quarante-huit heures. Nous devons négliger nécessairement les décès survenus dans les deux premiers jours et causés par des hémorragies, ou des péritonites subaiguës résultant de fautes de technique.

Quand l'opération a été faite rapidement, sans trauma-

tisme grave, les animaux, après la destruction d'une seule capsule, ne présentent aucun trouble apparent, ni dans la motilité ni dans la respiration. Le choc est nul. La température, qui pendant l'opération descend quelquefois jusqu'à 36°, remonte rapidement au chiffre normal.

Dans nos premières recherches, croyant avoir remarqué que les animaux anesthésiés résistaient moins, nous avions supprimé les anesthésiques, mais depuis, ayant constaté que la narcose était réellement sans inconvénient, nous avons, pour éviter aux animaux des souffrances inutiles, employé indifféremment le chloroforme et l'éther. Bien que l'animal mange, on constate assez fréquemment dans les premiers jours une perte de poids assez marquée, mais passagère, et les cobayes ou lapins reprennent ensuite leur chiffre primitif ou le dépassent. Les lapins paraissent supporter plus difficilement l'ablation d'une capsule, la dénutrition est plus durable et très souvent ils ne reviennent pas à leur poids primitif. Dans quelques cas cependant, l'amaigrissement a été rapide et continu, et deux animaux sont morts dans un état d'émaciation profonde, quelques jours après l'opération, sans que l'examen des organes ait pu nous expliquer les troubles profonds survenus dans la nutrition.

Cobaye mâle (poids 415 grammes). Le 22 janvier, destruction de la capsule droite. Pas de choc opératoire. On n'observe aucun trouble dans la motilité. L'animal mange bien dès le second jour; néanmoins, on constate une diminution de poids pendant la première semaine. Il existe, il est vrai, une suppuration superficielle de la plaie abdominale. La cicatrisation se fait néanmoins, et actuellement, en mai, c'est-à-dire quatre mois après l'opération, il pèse 505 grammes.

Cobaye femelle (poids 410 grammes). Le 31 mars, la capsule, qui se présente facilement, est bien détruite. Les débris sont enlevés à l'éponge et à la pince. L'opération est rapidement faite et sans hémorragie. Immédiatement après, l'animal réagit vigoureusement, marche sans difficulté. On le porte néanmoins à l'étuve à 30°, où il reste toute la nuit. Les jours qui suivent, bien que l'animal ne présente aucun trouble fonctionnel, qu'il mange avec appétit de l'avoine et des carottes, il maigrit; son poids tombe, le quatrième jour, à 373 grammes. Le douzième jour, on trouve 394 grammes. Mais nouvelle rechute, le seizième

jour, à 350 grammes. Il existe une suppuration très superficielle de la plaie, qui tend néanmoins à se cicatriser. A partir de cette époque, il reste stationnaire pendant huit jours, puis reprend ensuite. Récupère son poids normal le 29 avril, soit un mois après l'opération; et, le 26 mai, atteint 591 grammes.

Cobaye mâle (poids 441 grammes). Destruction, par cautérisation, de la capsule droite, le 7 avril. L'animal se remet immédiatement, il mange bien et, le 10 avril, trois jours après l'opération, il avait augmenté de 30 grammes; l'accroissement continue; le 15, il est à 500 grammes. L'animal, ayant été opéré ensuite de la seconde capsule, est mort, et l'autopsie a montré que la destruction de la capsule droite était complète.

Lapin (poids 1740 grammes). Destruction de la capsule droite le 3 juin, par la voie lombaire, hémorragie veineuse assez considérable mais qui s'arrête après compression de 10 minutes. Il se remet très rapidement; et immédiatement après l'opération boit de l'eau très avidement, le 4, mange avec appétit. T. 40°,3. Mais à partir de ce jour, tout en restant très vif, il maigrit de jour en jour; le 12, (P. 1420gr.; T. 39°.) Le 28, il paraît malade, mange peu, ses oreilles sont pendantes et chaudes. (P. 1335 gr.; T. 40°.) Puis il se remet, et, le 15 juillet, il pesait 1600 grammes.

III. — DESTRUCTION PARTIELLE DES DEUX CAPSULES

Dans une série de recherches, nous avons varié le genre de lésion : cautérisation en surface des capsules pour agir principalement sur la couche corticale, cautérisation profonde en ménageant le plus possible la surface pour agir sur la substance médullaire; mobilisation de tous côtés de l'organe, sauf dans la région du hile, et production des lésions de voisinage aussi importantes que lorsque nous cherchions une destruction complète. Enfin, nous devons faire rentrer dans ce groupe d'expériences les animaux chez lesquels nous avons voulu faire une destruction complète des deux glandes, et où l'autopsie nous a montré que cette destruction n'avait pas été totale.

Il résulte de l'ensemble de nos expériences, au nombre de trente-cinq, que les troubles observés sont fonctions de la gravité des lésions faites et de l'intervalle mis entre la cautérisation des deux glandes.

On peut diviser le groupe : cautérisation des deux capsules, en trois sous-divisions.

A. La cautérisation bilatérale a lieu à intervalles très rapprochés, soit dans la même séance, soit en espaçant les deux cautérisations de vingt-quatre heures à quarante-huit heures.

Les animaux survivent le plus souvent, mais ils présentent un amaigrissement lent et progressif, tout en continuant de manger. Dans quelques cas cependant, et après une période assez longue de dénutrition, l'amaigrissement s'arrête et la courbe du poids remonte, mais lentement.

Grosse femelle très vigoureuse (poids, 680 grammes). Le 21 avril, à trois heures, cautérisation de la capsule droite ; l'opération est rendue difficile par une hémorragie provenant d'une déchirure du foie ; la cautérisation porte sur un cinquième environ de l'organe dans la région externe. L'hémorragie s'arrête d'elle-même, et l'animal, placé à l'étuve, réagit vigoureusement.

A 4 h. 30, on pratique une cautérisation analogue sur l'autre capsule ; le point cautérisé est plus interne ; et il se produit une hémorragie d'un sang rutilant, assez abondante, qui fait craindre d'avoir touché la veine capsulaire. Après l'opération, le cobaye est très prostré.

Le lendemain, l'animal paraît remis, mange avec appétit ; mais dans la journée, il tombe dans une torpeur marquée, passagère. Les jours suivants, bien que l'animal mange, il existe une certaine torpeur ; l'amaigrissement est rapide. Du 21 avril au 10 mai, la perte de poids est régulière : un peu de suppuration des plaies. Le 10 mai, c'est-à-dire en vingt jours, l'animal est tombé à 498 grammes, soit une diminution de 180 grammes ; mais, à partir de cette époque, il paraît se rétablir, et au 25 mai il atteint 610 grammes.

B. Si l'on met un intervalle de huit à dix jours entre les deux cautérisations partielles légères, les animaux ne présentent aucun trouble notable : à peine observe-t-on une diminution de poids passagère.

Nous avons des animaux opérés depuis plus d'un an, qui n'ont présenté aucun trouble et se sont reproduits dans le laboratoire, les deux générateurs ayant subi des lésions analogues. Inutile d'insister sur la non-modification des capsules surrénales des lapins issus de ces accouplements, même après deux générations de monocapsulés.

Lapine vigoureuse, albinos, 2k,258. Le 9 février, cautérisation en surface de la capsule droite, le 10 février, cautérisation de la capsule gauche, presque totalement détruite. Le 11 février, aucun trouble apparent. Cette bête a eu depuis trois portées de 6, 8, 7, lapins absolument normaux. Elle n'a jamais présenté la moindre trace de pigmentation. Deux fois le père était un monocapsulé.

Cobaye femelle (poids 475 grammes). Le 31 mars, destruction partielle de la capsule droite, la destruction porte sur le quart externe. Le 12 avril, l'animal pèse 550 grammes; le 13, on cautérise profondément la région médiane de la deuxième capsule. Le 15 avril, poids 475 grammes; le 18, 495 grammes; le 28, 501 grammes; le 1er mai, 422 grammes; enfin, le 10 mai, 510 grammes; le 21 mai, 565 grammes.

C. Quand les cautérisations, sans être totales, portent sur une grande partie de l'organe, des deux côtés, les animaux maigrissent rapidement, et la mort survient presque toujours dans un délai assez rapide, mais la survie est néanmoins beaucoup plus longue que lorsqu'il y a eu destruction totale (quatre à cinq jours environ). Enfin quelques animaux ont survécu et repris en partie leurs poids primitifs, malgré une très grande destruction des deux capsules.

Cobaye femelle (poids, 395 grammes). Dans la même séance, on cautérise les deux capsules, la destruction portant sur un quart de l'organe. En six jours, l'animal tombe à 230 grammes; il mange néanmoins et court dans sa cage. Mort le vingt-cinquième jour, dans un état d'émaciation profonde, 210 grammes. L'autopsie ne révèle aucune lésion péritonéale.

Lapin noir, femelle (P. 2k,350). Enucléation complète de la capsule gauche, le 5 novembre, à 10 heures. A droite on enlève les deux tiers de la capsule et on tente de cautériser la partie adhérente à la veine cave. L'animal est très abattu. Placé à l'étuve, le lendemain, il reste couché, ne mange pas. (T. 36°,8). Respiration dyspnéique; (Poids 2k,025.) Mort le lendemain à 11 heures. Phrénique inexcitable. Un petit fragment capsulaire paraît ne pas avoir été touché par la cautérisation.

IV. — DESTRUCTION COMPLÈTE DES DEUX CAPSULES

La destruction totale des deux capsules, quand il n'existe pas de glandes accessoires, entraîne fatalement et rapidement la mort.

Brown-Séquard, en 1856, donne comme survie moyenne, pour les cobayes adultes, treize heures; comme survie minima, neuf heures, et maxima vingt-trois heures. Enfin, dans une note plus récente, il donna le chiffre moyen de neuf heures. Ce sont les mêmes chiffres que nous relevons dans nos recherches sur les cobayes comme sur les lapins. Nous insisterons plus loin, à propos des recherches sur les chiens, sur la nécessité de la destruction totale. Rappelons seulement ici que la lecture attentive des mémoires de Tizzoni, d'Alezais et Arnaud montrent que ces derniers auteurs n'ont pas dû faire d'ablation totale.

Les animaux meurent fatalement, même quand on espace de plusieurs mois les deux opérations. Dans ces conditions, nous avons observé quelquefois une survie un peu plus longue, mais toujours très faible : douze heures environ.

Brown-Séquard, dans son mémoire de 1856, a donné une description, restée classique, des accidents consécutifs à la destruction des deux capsules. Ces accidents sont de deux sortes : accidents paralytiques et accidents convulsifs.

Immédiatement après l'opération, les animaux s'affaiblissent graduellement. Ils s'engourdissent progressivement, et un peu avant la mort on voit survenir une parésie qui devient bientôt une paralysie complète des membres postérieurs. L'animal ne ramène pas ses pattes quand on les étend, la sensibilité est pourtant conservée; puisque le pincement des pattes postérieures détermine des mouvements réactionnels dans le train antérieur ou des cris de douleur. Bientôt le train antérieur est paralysé à son tour, l'animal tombe sur le flanc et devient dyspnéique. L'amplitude des mouvements thoraciques s'affaiblit et les animaux meurent par la paralysie des muscles respiratoires.

Ces symptômes se rapprochent évidemment de ceux observés chez les grenouilles acapsulées, et l'idée d'une auto-intoxication s'imposait naturellement. Il fallait donc rechercher si, chez l'animal à sang chaud, on pouvait retrouver les

phénomènes vus par nous sur la grenouille. Nous avons, au moment de la mort, et même avant la mort, pendant la période préagonique, interrogé l'excitabilité des nerfs. Nous avons constaté que l'excitation du sciatique par un courant faradique ne déterminait pas de contraction musculaire dans la patte, alors qu'un courant de moyenne intensité, appliqué directement sur le muscle, déterminait des contractions très nettes.

Cependant la conductibilité sensitive du nerf paraît intacte, puisque, si l'on excite le sciatique dans sa continuité, on observe dans le train antérieur des manifestations douloureuses : mouvements du cou et de la tête.

Au moment de la mort, si on excite le phrénique, qui, comme on le sait, conserve très longtemps son excitabilité sur l'animal normal, on ne détermine aucune contraction du diaphragme, bien que l'excitation directe de ce muscle produise des contractions énergiques.

Nous avons observé une résistance plus considérable des nerfs du plexus brachial, qui réagissent encore un peu à l'excitant électrique, alors que les mouvements respiratoires ont disparu, mais cette excitabilité très faible disparaît avec une extrême rapidité. Comme on le voit, ces troubles paralytiques présentent dans leur marche une analogie très grande avec les phénomènes de l'intoxication par le curare.

Cobaye mâle (poids, 500 grammes). Le 5 février, à 11 heures du matin, destruction des deux capsules, en espaçant d'une demi-heure les deux opérations; à 5 h. 30 du soir, parésie très marquée des membres postérieurs; à 5 h. 45, paralysie complète des pattes postérieures. Respiration dyspnéique. L'animal est mourant. A ce moment, on met à nu un sciatique et on l'excite par des courants faradiques de moyenne intensité. Pas de contractions musculaires. L'animal manifeste de la douleur par des mouvements réactionnels de la tête et du train antérieur. Les muscles du membre postérieur réagissent sous l'influence de faibles courants directement appliqués sur eux. A 6 heures, l'animal meurt. On ouvre rapidement le thorax et on excite le phrénique. Pas de contractions du diaphragme. Le diaphragme se contracte énergiquement quand on l'excite directement.

Cobaye mâle (poids, 373 grammes). Destruction de la première capsule (droite), le 31 mars; le 14 avril, à 10 heures, l'animal pèse 400 grammes. On détruit la deuxième capsule. Mort à 5 h. 30 du soir.

Cobaye mâle (poids, 570 grammes). Le 22 avril, à 10 h. 30, destruction de la capsule droite, hémorragie hépatique légère; l'animal réagit bien après l'opération. Température, 35°,6. Il est porté a l'étuve à 30°. A 2 heures du soir, l'animal va bien, la motilité est normale. Suintement sérosanguinolent à travers les lèvres de la plaie. L'animal est remis à l'étuve; le 23 avril, à 9 h. 30, l'animal va bien. Température, 38°,8. A 11 heures, destruction de la capsule gauche. On le met dans l'étuve à 2 h. 45. L'animal a l'œil très vif. Température, 37°. Il traîne un peu son train postérieur, mais n'a pas encore de paralysie. 3 h. 45, pas de troubles marqués de la motilité. A 4 heures, température, 35°,5. A 9 h. 30, l'animal est affaissé, couché sur le flanc; le respiration est dyspnéique. Température au-dessous de 34°. A 10 heures, mort. Inexcitabilité des nerfs, pas de péritonite, pas d'hémorragies abdominales.

Dans certains cas, Brown-Séquard a observé, un peu avant la mort, des convulsions toniques et cloniques. Nous avons constaté ces secousses convulsives chez un certain nombre de nos animaux. Le pincement d'une patte postérieure déterminait des réactions énergiques et prolongées. Ces faits semblent mal se concilier avec les phénomènes de paralysie que nous attribuons à une intoxication curariforme, et qui pour nous dominent la symptomatologie des animaux privés de capsules. Mais la différence n'est qu'apparente; au fond, la pathogénie des troubles peut être ramenée à une même cause. Tous les physiologistes, en effet, qui ont étudié l'action du curare, ont constaté fréquemment des convulsions précédant la paralysie, et une exagération du pouvoir réflexe de la moelle.

Il existe, au point de vue de l'évolution des symptômes, des différences individuelles dont il nous est difficile d'expliquer la cause. D'ailleurs nous avons toujours observé au moment de la mort, même sur les animaux qui avaient présenté des convulsions, la diminution de l'inexcitabilité des nerfs périphériques alors que les muscles réagissent.

CHAPITRE IV

Ablation des capsules surrénales chez le chien.

I. — ANATOMIE ET TECHNIQUE OPÉRATOIRE

Les capsules surrénales du chien présentent, au point de vue opératoire, une difficulté particulière. Le tissu conjonctif qui entoure la capsule chez les rongeurs est mince, peu résistant; d'un coup de sonde, on isole la capsule; il n'en est pas de même chez le chien, où ce tissu très résistant, doit être séparé non seulement avec la sonde mais avec des ciseaux mousses.

Les rapports de la capsule avec le rein sont très éloignés, la capsule gauche est souvent à plusieurs centimètres de cet organe qu'il est pour ainsi dire inutile de récliner.

A droite, il faut, avant d'arriver à la capsule, en procédant par la voie abdominale, déchirer le ligament hépatico-rénal.

Le système artériel est analogue à celui signalé pour les animaux précédents. Les artères suprarénales proviennent de trois origines. Une branche provient de l'artère *lumbo-abdominalis* (d'Ellenberger et Baum) ou artère diaphragmatique inférieure. Une seconde branche, artère capsulaire moyenne, part de l'aorte à la hauteur de la mésentérique supérieure. Quelquefois même il part deux branches aortiques. Enfin la troisième branche dérive de l'artère rénale. Mais toutes ces petites artères se subdivisent avant d'arriver à la capsule, qu'elles abordent en fait de tous les côtés, quoique en plus grand nombre, par la face supérieure ou dorsale.

Chez les rongeurs, nous avons vu la veine efférente émerger de la capsule; chez le chien et chez les carnivores, en général, c'est une veine pariétale qui, passant devant la

capsule surrénale, et dans une dépression de la face antérieure, reçoit par quatre ou cinq pertuis le sang efférent de la capsule. Cette disposition est toute particulière. A gauche, la veine pariéto-capsulaire se jette dans la veine rénale ; à droite, directement dans la veine cave, après un trajet très court. Nous insistons plus loin sur la disposition anatomique qui empêche le sang de refluer de la veine cave dans la veine capsulaire.

Les capsules surrénales reçoivent un grand nombre de filets nerveux sympathiques, et l'opinion de Bergmann (1836) sur les fonctions nerveuses des capsules surrénales trouve aujourd'hui encore de nombreux défenseurs. Sans entrer ici dans l'étude histologique de la capsule surrénale, car nous n'avons fait à ce point de vue aucune recherche personnelle, nous croyons devoir insister uniquement sur les relations étroites qui existent anatomiquement entre le système sympathique et la capsule.

Au-dessus de la capsule surrénale, inclus dans la tunique cellulo-adipeuse qui entoure et maintient l'organe, existe un plexus ganglionnaire (*Plexus suprarenalis*) qui émet de nombreux filets nerveux que l'on peut, malgré leurs rayonnements un peu diffus, ramener à trois groupes :

1° Un groupe réunissant le plexus suprarénal avec les nerfs splanchniques.

2° Un groupe envoyant de nombreux filets au ganglion cœliaque et au ganglion mésentérique supérieur. Parmi ces filets, il faut noter un nerf à peu près constant, beaucoup plus volumineux que les autres et qui va du ganglion cœliaque au bord supérieur de la capsule. Ce nerf est facilement isolable et nous avons pu l'exciter séparément.

3° Un groupe rénal qui se dirige vers le hile du rein et se confond, pour former le plexus rénal, avec des filets nerveux provenant directement du splanchnique d'une part et du plexus cœliaque de l'autre.

Manuel opératoire. — Le manuel opératoire varie suivant

que l'on veut procéder à l'ablation d'une seule ou des deux capsules dans un même temps.

La capsule droite, par suite de ses relations intimes avec la veine cave à laquelle elle est accolée sur une partie de son bord interne, est de beaucoup la plus difficile à détruire. C'est donc toujours par elle qu'il faut commencer quand on veut procéder ensuite soit immédiatement, soit après un certain intervalle de temps, à l'ablation de la capsule gauche.

Tizzoni (219), Nothnagel (175) ont surtout employé la voie lombaire, qui permet d'arriver sur la face supérieure de la capsule; l'épaisseur des muscles à traverser, les cicatrisations difficiles que l'on observe dans ce cas, et surtout le peu de jeu que permet l'ouverture dans ces régions à plans musculaires profonds, m'ont fait rejeter ce procédé et, à droite comme à gauche, j'ai, après quelques essais peu favorables, procédé toujours par la voie latérale, en ne craignant pas de faire une longue incision partant de la onzième ou douzième côte, oblique de haut en bas, d'avant en arrière, traversant les trois plans musculaires formés par l'abdominal oblique externe, l'abdominal interne et le transverse de l'abdomen. Le péritoine est incisé sur la sonde, et les intestins, le foie et le rein sont refoulés à l'aide de grands écarteurs en forme d'abaisse-langue ayant une largeur de 4 à 6 centimètres et une hauteur de 8 à 12 centimètres. Un jeu d'écarteurs nickelés de ce type et de dimensions légèrement différentes, facilite beaucoup l'opération. La partie coudée sert de manches qui peuvent être tenus par des aides dont les mains ne sont pas rigoureusement aseptiques; grâce à leur poli, l'éclairage du champ opératoire s'obtient plus facilement.

La capsule ainsi découverte est entourée par un tissu conjonctif extrêmement dense et serré, et elle est coupée en son milieu par une veine volumineuse venant des parois de l'abdomen et allant se jeter dans la veine cave à quelques millimètres plus loin. Il faut avant tout jeter deux ligatures

sur cette veine; la ligature pariétale est facile, celle du côté de la veine cave est plus difficile : la capsule lui étant accolée il est encore prudent, si l'on veut éviter du sang, de cautériser en outre légèrement la partie comprise entre les deux ligatures et qui reçoit le sang veineux de la capsule. Par suite même de la disposition du système vasculaire de la capsule surrénale, la circulation est très active. Ces précautions prises, la capsule peut être complètement libérée, même à droite, à l'aide de la sonde cannelée, de ciseaux peu coupants et des doigts. Dans ces conditions, et en évitant les sections franches, les artérioles nombreuses, mais peu volumineuses, qui se rendent à l'organe ne donnent pas et il est inutile de procéder à leur ligature ou à leur pincement.

On procède ensuite au lavage de la cavité péritonéale, avec de l'eau salée bouillie.

La capsule gauche s'opère de même, mais par suite de son éloignement de la veine cave, l'opération est plus facile et moins dangereuse. La veine capsulaire se jette dans la veine rénale, et la ligature est relativement facile à poser sur ce tronc veineux capsulaire compris entre la capsule et la veine rénale.

Quand, par suite d'adhérence ou de déchirure de la capsule droite, on ne peut enlever en bloc la capsule, il faut recourir au grattage et à la cautérisation des fragments restant adhérents à la veine cave ; le thermo- ou le galvanocautère peuvent être utilisés ; il est souvent plus simple et plus prudent de faire cette cautérisation avec une sonde chauffée au rouge sombre.

La capsulectomie double peut être pratiquée en une seule séance à l'aide de deux incisions, je l'ai faite également, à l'aide d'une longue incision sur la ligne médiane, en recueillant une partie des viscères dans des linges imbibés constamment d'une solution salée et chaude à 7 p. 1000.

C'est le procédé qui a été utilisé depuis par Cybulski (76) et Scymonovicz (210).

Quant au mode opératoire décrit par Thiroloix (213), nous l'avons utilisé quelquefois et nous croyons devoir le décrire,

car il peut rendre des services, dans certains cas bien déterminés, mais il est, quoi qu'en dise son auteur, beaucoup plus dangereux, même quand on a l'habitude des opérations sur les capsules.

On pratique dans le flanc droit au-dessus des fausses côtes, une incision de 4 à 5 centimètres. Le chien anesthésié est légèrement incliné à gauche.) L'opérateur se place à la gauche du chien et libère les pattes postérieures, manœuvre qui permet de déprimer facilement la paroi abdominale antérieure. Le pouce et l'index gauche saisissent alors la capsule par sa partie moyenne, l'attirant avec force entre les lèvres de l'incision. Il est nécessaire de déchirer délicatement le feuillet péritonéal qui le recouvre, et de pratiquer plusieurs tractions en tous les sens. On passe sous la capsule ainsi attirée l'aiguille de Deschamps, munie d'un double fil de soie. Avec la pince à griffes on déchire encore quelques adhérences. On place les deux fils sur le pédicule conjonctivo-vasculaire qui retient la capsule à la paroi abdominale postérieure. L'un est lié vers le thorax, l'autre vers le bassin. Il suffit de sectionner au-dessus.

En lisant les Mémoires des auteurs qui ont opéré sur les chiens, on voit combien peu étaient préocupés d'enlever totalement les deux capsules, ce qui permet d'expliquer les survies observées par eux.

Gilberti et Di Mattei ont obtenu des survies de cinquante-deux jours. Tizzoni n'a opéré que deux chiens, et s'est borné à extraire la capsule surrénale gauche, sachant, dit-il, grâce à l'expérience faite sur le lapin, que les lésions de l'axe cérébro-spinal se produisent tout aussi bien par l'extirpation unilatérale que par la bilatérale.

Je n'ai pu me procurer la technique opératoire suivie par les premiers opérateurs : ces détails ont une importance extrême ; la capsule droite, en effet, est fort difficile à détruire complètement, presque toujours on procède par évidement ou écrasement, comptant « sur la destruction complète secondaire par la nécrobiose à laquelle succombent le peu d'éléments qui

restent de la capsule à la suite du processus réactif local. » (Tizzoni).

Nothnagel opérait par écrasement; Alezais et Arnaud par raclage. Tous ces procédés nous semblent défectueux, étant données surtout les conclusions du travail de Tizzoni sur la régénération possible de la capsule.

Depuis cette époque, nous trouvons encore deux communications de survie après ablation des deux capsules sur le chien. Pal (190) a vu survivre six chiens sur huit opérés des deux côtés. Santi Rindone Lo Re (202) annonce un travail complet, mais, dans la note de 1895, que nous avons pu consulter, il ne rapporte qu'un seul cas : l'animal a été abattu trente-six jours après l'ablation de la deuxième capsule sans avoir présenté aucun trouble caractéristique; l'autopsie indiquait une destruction totale. L'auteur ne paraît pas s'être préocupé de rechercher l'existence de capsules accessoires.

Dans le cours de nos recherches poursuivies depuis quatre ans, 40 chiens ont été opérés; 10 ont subi l'ablation simultanée des deux capsules ; 26 ont été opérés successivement des deux glandes ; 4 n'ont été opérés que d'un seul côté.

Pour les 10 chiens du premier groupe, il est impossible de faire la part du traumatisme et du choc opératoire, la mort arrivant toujours dans un délai très court après la destruction des deux organes, que cette destruction ait été faite en une séance ou en deux séances espacées.

Parmi les 30 chiens opérés primitivement d'une seule capsule (presque toujours la droite, 25 sur 30), 4 ont succombé des suites opératoires immédiates (mortalité opératoire 12 p. 100). Un d'une hémorragie post-opératoire, 3 autres de péritonite. Les 26 autres ont survécu à l'opération ; 22 d'entre eux sont morts à la suite de la destruction de la seconde capsule, dont 1 d'hémorragie, et 1 par le chloral, enfin une survie expliquée par l'existence d'une capsule accessoire.

Parmi les 3 monocapsulés survivants, 2 ont disparu, et le dernier est mort après cinq mois d'observations,

avec des accidents identiques à ceux décrits par TIZZONI. La faible mortalité constatée, étant donné surtout qu'il s'agit de l'ablation de la capsule droite, permet d'affirmer que la mort survenant dans un délai très court après l'ablation de la capsule gauche, ne peut être attribuée au traumatisme.

L'intervalle compris entre les deux opérations a varié généralement de quinze à trente-six jours, et dans un cas il a été de sept mois.

Après la première capsulectomie, les animaux maigrissent pendant quelque temps : nous avons déjà signalé ce fait chez les cobayes et les lapins.

Nous avons eu très rarement une réunion par première intention, au moins pour la suture cutanée : l'autopsie nous a montré souvent des traces anciennes de péritonites localisées, d'adhérences du foie, qui suffisent à expliquer l'état maladif consécutif à l'opération. Au bout d'un certain temps, variable avec l'animal, la diminution de poids s'arrête, et bientôt l'animal récupère son poids primitif; j'ai presque toujours attendu que le poids initial soit atteint pour procéder à la seconde ablation.

Quant aux troubles nerveux, je n'en ai jamais observé qu'un seul cas après la capsulectomie simple. L'ablation totale des deux capsules a toujours été suivie d'une mort rapide.

Sur les 26 chiens opérés en deux temps, et qui n'ont reçu aucune injection, la survie a varié de cinquante-deux heures à dix heures environ, donnant une moyenne de vingt-huit heures. Les animaux mourant souvent la nuit, il n'est pas possible d'indiquer la durée exacte de la survie, toutefois l'observation de l'état du chien dans la soirée et celui de son cadavre le matin permet de fixer d'une façon approximative l'heure de sa mort.

THIROLOIX (212), dans la série d'expériences où il a procédé à l'extirpation totale, indique également des survies de vingt-cinq heures à quarante heures. SZYMONOWICZ (210) donne comme moyenne (quatre expériences) quinze heures.

Tableau général.

NUMÉROS d'ordre.	INTERVALLE compris entre les deux ablations.	SURVIE après l'ablation totale.	OBSERVATIONS.
I.	5 mois	»	Mort pendant la seconde ablation.
II.	15 jours	> 12 heures	
III.	20 —	> 36 —	
IV.	»	»	Mort de péritonite le 5e jour.
V.	»	> 12 —	
VI.	»	» —	Mort d'hémorragie secondaire.
VII.	35 —	∞ —	Tué le 45e jour; 1/11 de capsule restant.
VIII.	45 —	52 —	
IX.	»	15 —	1/7 de capsule restant.
X.	»	18 —	
XI.	50 —	15 jours	Mort cachexique; 1/6 de capsule restant.
XII.	52 —	> 12 heures	
XIII.	15 —	> 36 —	
XIV.	8 —	> 12 —	A reçu 60 cent. cubes du chien XIII.
XV.	» —	> 12 —	
XVI.	17 —	8 jours	Cachexie; péritonite; 1/6 de C. S. restant.
XVII.	» —	> 24 heures	
XVIII.	66 —	40 —	
XIX.	22 —	36 —	A reçu 80 cc. de sang de chien normal.
XX.	19 —	8 —	A reçu 50 cent. cubes du sang du XVII.
XXI.	»	> 12 —	
XXII.	20 —	20 —	
XXIII.	20 —	9 —	A reçu 80 cent. cubes du sang du XXII.
XXIV.	18 —	> 12 —	A reçu 60 cent. cubes du sang du XIX.
XXV.	»	26 —	1/6 environ des capsules restant.
XXVI.	16 —	> 26 —	
XXVII.	»	»	Disparu 3 mois après ablation de C. S. D.
XXVIII.	»	»	Disparu.
XXIX.	»		Mort de péritonite.
XXX.	»		Mort d'accidents nerveux, 4me mois.
XXXI.	»		Ligature C. S. G. Péritonite.
XXXII.	35 jours		Lig. de C. S. G. grave destruction de la C. D. survie.
XXXIII.	7 mois	17 heures	Capsule hypertrophiée 2^{gr},25.
XXXIV.	1 mois		Hémorragie secondaire.
XXXV.	»	26 heures	
XXXVI.	15 jours	»	Mort par le chloral.
XXXVII.	30 jours	> 18 heures	Lavage de l'organisme.
XXXVIII	5 jours	20 heures	
XXXIX.	»	Survie	Lavage de l'organisme C. accessoire.
XL.	»	12 heures	Injection de sérum de veine capsulaire.

NOTA. — Le signe > placé devant le chiffre de la durée de la survie indique un chiffre maximum, l'animal étant mort pendant la nuit et trouvé froid le matin à 8 heures.

Quand l'opération est faite simultanément, la survie moyenne est beaucoup plus courte, dix-sept heures, avec un maximum de vingt-six; il est difficile de faire la part du double traumatisme et de la destruction simultanée de l'appareil glandulaire.

Chez les quatre chiens qui ont survécu plus de trois jours, nous avons noté des désordres péritonéaux plus ou moins intenses. Dans ces cas, en effet, les difficultés opératoires avaient empêché l'ablation totale des organes et entraîné soit des hémorragies, soit des fautes contre l'antisepsie, soit encore des compressions prolongées des organes, qui expliquent les complications observées. Nous aurons l'occasion de revenir sur le chien VII qui a dû être tué le quarante-cinquième jour, en bonne santé, et qui n'était plus porteur que de la onzième partie de ses capsules.

Ces chiffres $\frac{1}{11}$, $\frac{1}{6}$ de capsules ne doivent pas être pris d'une façon absolue. Pour nous rendre compte de la partie laissée involontairement, nous avons pesé, sur quarante chiens, le poids des deux capsules surrénales. Les chiffres obtenus permettent de calculer pour un animal de poids donné, la valeur approchée de ces capsules normales. Le tableau suivant ne donne pas des moyennes, mais le poids exact des capsules de quelques chiens.

POIDS DU CHIEN.	POIDS DES DEUX CAPSULES.	POIDS DU CHIEN.	POIDS DES DEUX CAPSULES.
kg	gr	kg	gr
6,700	1,65	19	3,10
9,400	1,95	23	1,70
12,600	1,60	25	2,60
14,000	2,50	30	2,75
14,300	2,35	38	3,15
16,100	2,60	42	3,20

Les écarts notés dans ce tableau montrent les variations

qui existent dans les rapports du poids de ces organes avec le poids de l'animal, oscillant de $\frac{1}{5633}$ à $\frac{1}{14000}$.

D'après les données fournies par quarante animaux, on peut déduire les moyennes suivantes :

Chiens.	Poids moyens des deux capsules. gr.
De 6 à 10 kilog.	1,60
De 8 à 10 —	1,75
De 10 à 12 —	1,90
De 12 à 14 —	2,20
De 14 à 16 —	2,50

Si l'on admet pour des chiens de 12 à 14 kilogrammes un poids moyen de 2gr,20, on peut se rendre compte de la valeur relative des fragments restants.

Or, chez le chien VII, il existait deux fragments, l'un très petit à gauche, l'autre plus volumineux à droite, mais qui, réunis, ne pesait pas 20 centigrammes, soit le 1/11 de l'organe. Chez les chiens XI et XVI, les parties restantes étaient plus fortes. Chez le chien XI, la capsule gauche était complètement détruite, mais à droite, près de la moitié de la capsule (0gr,35) était intacte, soit le 1/6 des deux glandes. Chez le chien XVI, les deux fragments, l'un minuscule à gauche, avaient à peu près le même poids, 37 centigrammes.

Ces expériences montrent que dans les circonstances les plus favorables, la survie peut avoir lieu même après la destruction des neuf dixièmes des glandes surrénales. Nous n'en avons, il est vrai, qu'un seul exemple après destruction aussi grande et en l'absence de capsule accessoire visible. Dans un certain nombre d'expériences, au contraire, la mort est arrivée avec les symptômes ordinaires, même quant à l'autopsie on trouvait des fragments de la capsule droite pesant 0gr,25 à 0gr,30. Mais il est toujours difficile, en ce cas, d'affirmer dans quelles conditions se trouvent ces fragments au point de vue fonctionnel. Il nous paraît admissible de

penser que dans le cas où l'animal résiste, le fragment restant a continué à fonctionner, et c'est ainsi que peuvent s'expliquer, d'après nous, les survies signalées par les auteurs, qui opéraient presque toujours par écrasement ou raclage.

Quant à la régénération de la capsule, indiquée par Tizzoni, je ne l'ai pas observée, ou tout au moins, n'ayant pas fait de recherches histologiques, elle a dû être assez faible pour échapper à l'examen macroscopique. Le fragment de capsule restant, quand la section avait été faite aux ciseaux, montrait nettement la démarcation entre la substance corticale et la substance médullaire, et la réaction au perchlorure de fer indiquait qu'il ne s'était nullement développé de substance corticale sur la surface de section. On sait en effet que le tissu cortical ne se colore pas en bleu avec le perchlorure.

Je ne m'étendrai pas sur le mécanisme de la mort et la description que nous avons donnée pour les rongeurs est en tout point applicable aux chiens. Après l'opération, l'animal se remet rapidement s'il a été chloroformé, plus lentement naturellement s'il a été chloralisé par injection intraveineuse ; et, pendant un temps variable, suivant la survie, l'animal peut marcher, boire, puis les phénomènes morbides apparaissent et s'accentuent rapidement. C'est même ici un point intéressant et difficile à expliquer : que la mort arrive dans les douze heures ou que l'animal résiste trente-six et quarante-huit heures, ce n'est que dans les dernières heures qui précèdent la mort que surviennent l'affaiblissement de la motilité la gêne respiratoire. La parésie, qui débute par le train postérieur, gagne peu à peu les muscles du tronc, puis les muscles respiratoires, et l'animal meurt; très souvent sans secousse, et parfois avec des convulsions asphyxiques localisées au train antérieur et sur la nature desquelles nous nous sommes déjà expliqué.

Accidents nerveux éloignés. — Tizzoni, Alezais et Arnaud insistent sur les accidents nerveux consécutifs à la destruction d'une capsule surrénale. Nous avons conservé plusieurs

mois des animaux monocapsulés sans avoir remarqué chez eux l'existence de troubles nerveux. A l'exception cependant d'un seul cas, dont nous rapporterons l'observation, intéressante en ce qu'elle est de tout point comparable à celles de Tizzoni.

Expérience XXX. — Chien de chasse de 10 kilogrammes.

Ablation, le 5 mai, de la capsule gauche.

L'opération est faite dans les meilleures conditions d'asepsie, et le cahier d'expériences ne porte aucune remarque spéciale. L'animal est complètement remis le lendemain, et huit jours après sa plaie est cicatrisée totalement. Au point de vue opératoire, cette laparotomie a été certainement une des meilleures.

Dans les premiers jours qui suivent l'ablation, l'animal perd de son poids, il tombe à 9^{kil},100 le douzième jour, puis il reste stationnaire ensuite. Le 15 juillet, c'est-à-dire soixante-dix jours après, la destruction de la capsule, on trouve le chien couché dans sa case, abattu, refusant de marcher, les narines sèches. On lui offre du lait, mais en vain, alors que la veille encore il avait mangé la soupe ordinaire.

Le soir, vers 5 heures, il présente des mouvements convulsifs dans le train postérieur, mouvements cloniques assez faibles, aussi marqués cependant à droite qu'à gauche. Il y a un léger opisthotonos. La respiration est irrégulière, plutôt faible. La température rectale est de 37°,75, bien qu'au toucher le corps donne une sensation d'abaissement thermique plus accentué.

A 7 heures du soir, l'animal est dans le même état, la respiration plus faible encore. Trouvé mort le lendemain.

Autopsie. — Aucune trace de péritonite ancienne. A la place de la capsule gauche enlevée, on touve un épaississement de tissu conjonctif dans lequel viennent se perdre les filets nerveux symphatiques du ganglion semi-lunaire, Macroscopiquement il n'existe aucune altération de ces filets nerveux. Tout les viscères abdominaux sont sains. La vessie est pleine. Le cerveau ne présente rien de spécial; il en est de même de la moelle. Cette dernière est coupée en tronçons et mise dans le liquide de Muller. Malheureusement, pendant la période des vacances, la pièce a été perdue et l'examen microscopique n'a pu être fait.

Les lésions de la moelle consécutives à l'ablation des capsules surrénales ont été décrites par Tizzoni. C'est une lésion descendante, qui frapperait plus spécialement les cordons de Goll; mais sa description est véritablement trop confuse pour qu'il soit possible de tirer des conclusions; il affirme par exemple qu'elle a le caractère des lésions systéma-

tiques, bien qu'elle puisse atteindre les « cordons postérieurs, la partie la plus interne et la corticale des cordons antérieurs, la zone sous-méningée des cordons latéraux et enfin toute la substance grise. »

Plus récemment ETTLINGER et NAGEOTTE (99) ont étudié les lésions des cellules du système nerveux central chez les animaux acapsulés, et ils ont signalé des altérations morphologiques de ces cellules (état fissuraire) qui leur ont paru caractéristiques.

Pour ces auteurs, ces altérations sont le résultat de l'auto-intoxication consécutive à la suppression des glandes surrénales ; elles ne se trouveraient pas chez les animaux n'ayant subi qu'une ablation unilatérale, alors que les lapins et le chien de TIZZONI étaient des monocapsulés.

Amplifiant sur les opinions de TIZZONI, d'ALEZAIS et ARNAUD, DE DOMINICIS (78) vient affirmer que les capsules surrénales ne jouent aucun rôle comme glande à sécrétions internes, « qu'il semble irréfutable que par leur structure elles doivent être considérées comme des ganglions nerveux », et d'après ses expériences, la mort qui survient dans les trois ou quatre heures après l'ablation des deux capsules est due à une névrolysie, un shok.

Nous avons souvent enlevé les deux capsules à un animal, soit sous le chloroforme, soit même, chez le cobaye, sans anesthésie, et nous n'avons pas constaté une mort aussi rapide; tous les auteurs qui se sont occupés de ce sujet donnent des chiffres de survie analogues aux nôtres. D'autre part, s'il s'agit en réalité d'un choc puissant qui amène la mort en un espace de temps si court, comment se fait-il que l'ablation d'une seule capsule ne produise aucun trouble immédiat? « Après l'ablation de la première, dit-il (*loc. cit.*, p. 811), les animaux se portaient très bien. »

Nous n'avons pas répété l'expérience de DE DOMINICIS sur l'influence de la section de la moelle faite avant l'ablation des capsules. En réalité cela n'offrait aucun intérêt, puisque ses

animaux à moelle sectionnée mouraient dans un laps de temps inférieur ou égal à celui observé par nous chez des animaux à moelle intacte. Il est regrettable que De Dominicis n'insiste pas sur ses expériences et sur le mécanisme de mort. « Les animaux ne meurent que par suite d'une violente action névrolytique », mais cette action doit être bien atténuée quand la moelle est sectionnée, et cependant, même chez ces animaux, il constate les phénomènes consécutifs à l'ablation des capsules, absolument comme chez les animaux à moelle intacte; la seule différence se trouve dans le retard observé.

CHAPITRE V

Toxicité du sang des mammifères acapsulés.

Opérant sur des lapins, Brown-Séquard vit que le sang des animaux privés de capsules surrénales est toxique pour un animal récemment opéré, tandis que la transfusion du sang d'un animal sain à un animal agonisant peut le rappeler à la vie. (*Journal de physiologie*, 1858.)

Les recherches poursuivies avec Abelous sur les grenouilles privées de capsules surrénales nous ont permis d'étudier cette toxicité du sang des animaux acapsulés, et enfin le mode d'action de l'agent toxique non encore isolé. Je ne reviendrai pas sur les phénomènes curariformes observés chez la grenouille, ayant reçu du sang d'une autre grenouille acapsulée, qui ont été signalés dans le chapitre II. Mais je dois rapporter ici les expériences faites avec du sérum de mammifères acapsulés (cobayes, lapins, chiens) soit à des grenouilles, soit à des animaux de même espèce que l'animal fournissant le sang.

I. — INJECTION, A DES GRENOUILLES, DE SÉRUM DE MAMMIFÈRES ACAPSULÉS

Nous avons injecté à des grenouilles, chez lesquelles la circulation d'une patte postérieure était interrompue par la ligature du membre à sa racine, du sang, du sérum, ou le produit du lavage de l'apparcil circulatoire de cobayes et de lapins acapsulés, le sang étant recueilli soit au moment de l'agonie, soit même après la mort. Des expériences de contrôle étaient toujours faites en prenant des animaux malades ou morts à la suite d'opération du même genre, mais ne comportant pas la destruction totale des capsules, le plus souvent même, il s'agissait d'animaux succombant à la suite d'une tentative malheureuse de la destruction d'une capsule droite. Nous avons constaté que ces injections amenaient, après un laps de temps variable d'une ou deux heures, des phénomènes de paralysie, chez des grenouilles normales ou opérées de leurs capsules, l'excitation du nerf ne déterminant des réactions que dans la patte liée. Des doses égales ou même plus fortes de sang ou de sérum de cobayes ou de lapins non privés de leurs capsules (expériences de contrôle) injectées à des grenouilles témoins, ne donnent pas lieu à des troubles du même genre. Nous avons pu observer quelquefois, à la suite de l'injection de sang de cobayes qui avaient présenté des convulsions avant la mort, des phénomènes plutôt convulsifs que paralytiques. C'était des tremblements généralisés avec secousses fibrillaires coïncidant avec une impuissance motrice relative. Parmi les grenouilles normales injectées, les unes sont mortes, les autres se sont rétablies après avoir éliminé ou détruit les substances toxiques introduites avec le sang. Ce qu'il importe de retenir, c'est la toxicité du sang des animaux acapsulés pour la grenouille, même normale.

II. — TOXICITÉ DU SANG DES ANIMAUX ACAPSULÉS POUR DES ANIMAUX DE MÊME ESPÈCE

Les expériences signalées déjà sur la toxicité du sang des grenouilles ou des cobayes acapsulés ont pu être reprises sur des chiens acapsulés, avec cet avantage, que la quantité de sang obtenue était plus grande et les injections plus faciles. Le sang a été recueilli sur des chiens acapsulés, soit au moment de la mort, soit le plus souvent quelque temps après la mort, dans l'appareil veineux ; le sang mélangé avec une quantité donnée de solution physiologique était filtré, et les caillots exprimés dans un entonnoir obturé avec un tampon d'ouate hydrophile formant filtre. Le sang des expériences de contrôle a été recueilli sur des animaux placés dans des conditions analogues, mourants ou morts (après une opération quelconque) depuis le même nombre d'heures.

La quantité injectée par la veine saphène a varié de 50 à 80 centimètres cubes de sang pur, dilué dans une quantité variable d'eau salée. Dans quelques cas, la saignée étant faite avant la mort, nous avons pu recueillir du sérum en quantité suffisante pour les injections.

Chien de 10 kilogrammes opéré le 14 mars de la capsule droite. Après avoir perdu 1 kilogramme dans les douze premiers jours, sa plaie étant cicatrisée, il reprend rapidement et, le 3 avril, pèse $9^{kg},750$.

Après chloralisation légère (2 gr. de chloral dans 20 gr. d'eau, soit $0^{gr},20$ par kilogr.), il est opéré rapidement du côté gauche, la capsule est facilement isolée et enlevée en totalité à 10 heures du matin. On laisse l'animal sortir de la narcose, incomplète d'ailleurs, produite par le chloral.

A 2 heures, l'animal est complètement réveillé ; il marche quand on le force à se lever, sans présenter de troubles moteurs caractérisés. T. 38°.

A 4 heures, injection lente de 50 centimètres cubes de sang du chien XVII, opéré deux jours avant des deux capsules et qui était mort en vingt-quatre heures. Immédiatement après l'injection, l'animal est détaché, la respiration devient anxieuse, le mouvement inspiratoire s'effectuant lentement, l'animal reste couché ; mais, quand on l'excite, il peut

se lever et s'avancer d'une marche mal assurée ; la température s'abaisse à 37°,2.

A 5 heures, le chien reste couché sur le flanc : on met à nu le sciatique : l'excitation faradique de ce nerf donne lieu à des contractions encore assez énergiques dans la patte, la respiration devient de plus en plus lente, quelques secousses généralisées sans convulsions véritables. L'excitation du sciatique est encore efficace, et quand l'animal meurt, à 5 h. 50, on peut encore déterminer des contractions dans la patte et dans le diaphragme avec un courant très énergique qui donne d'ailleurs des contractions beaucoup plus vives quand il est appliqué directement sur les muscles.

Chienne blanche de 11 kilogrammes, opérée de la capsule droite, vingt jours avant, n'a présenté rien d'anormal pendant les vingt jours qui ont suivi la première opération. N'a pas été pesée pendant cet intervalle. Le 5 avril elle pèse exactement 10^{kil},800.

Ablation de la capsule gauche après chloralisation à 11 heures (0^{gr},22 par kilogr.) Il se produit une hémorragie légère par déchirure de la capsule, néanmoins l'opération est rapidement menée, hémostase avec une éponge très chaude. Après l'opération, 37°,7.

A 3 heures l'animal est sorti de sa narcose, il se tient sur ses pattes, marche quand on l'excite ; la respiration est normale pour un chien qui vient de subir une laparotomie. T. 37°,7.

A 5 h. 30, injection de 80 centimètres cubes du sang de chien XVII mort la veille d'une double capsulectomie après vingt-quatre heures de survie, sang recueilli six heures environ après la mort par ouverture des veines jugulaire et cave.

A 6 heures, la respiration est dyspnéique ; l'animal reste couché, marche difficilement ; le cœur est ralenti, 36°,8.

A 6 h. 30, un mieux sensible paraît se produire, la respiration faible est devenue plus régulière ; il peut se tenir encore debout mais ne marche qu'avec beaucoup de lenteur.

A 8 heures, je trouve l'animal mort, encore chaud, 34°,5, les muscles parfaitement excitables au courant induit alors que l'excitation des nerfs ne donne lieu à aucune réaction. Le cœur est en diastole, les veines du thorax gorgées d'un sang noir, épais, visqueux.

Dans les deux autres expériences, XII et XXIV, dans lesquelles j'ai injecté du sang de chiens acapsulés, la mort est arrivée en moins de douze heures, malheureusement elle s'est produite pendant la nuit, et je n'ai pu observer les symptômes d'intoxication. Dans les premiers moments qui suivent l'injection, on ne note pas de symptômes de paralysie motrice bien caractérisés. La respiration surtout est atteinte.

Existe-t-il encore, dans le sang de l'animal récemment opéré, des substances émanant des capsules et qui masquent l'action des toxines injectées, de même qu'elles retardent l'action de celles produites par l'animal lui-même? ou bien ces substances toxiques, faiblement diffusibles, introduites dans un système vasculaire où la pression est très basse, mettent-elles un certain temps à agir sur la plaque terminale pour supprimer son fonctionnement ou tout au moins en diminuer l'énergie? De ces deux hypothèses, prudemment émises, c'est à la seconde que je donne la préférence.

Quoiqu'il en soit, la survie a été très diminuée par l'injection de sang en quantité assez faible, 50 à 80 centimètres cubes, ainsi que le montrent les chiffres comparatifs suivants :

NUMÉROS des observations.	CHIEN TRANSFUSEUR. Survie.	NUMÉROS des observations.	CHIEN TRANSFUSÉ. Survie.
XIII.	> 36 heures	XIV.	> 12 heures
XVII.	> 24 —	XX.	8 —
XXII.	20 —	XXIII.	9 —
XIX.	36 —	XXIV.	> 12 —

Deux séries d'expériences de contrôle ont été poursuivies simultanément :

Injection de sang de chien, mort de la destruction des capsules, à un chien normal ou opéré partiellement des deux capsules.

Injection du sang d'un animal, mort par traumatisme simple, à un chien acapsulé.

La première série comprend deux expériences :

120 centimètres cubes de sang, exprimé à la presse, avaient été recueillis sur un chien mort de la destruction des capsules. La prise de sang remontait à six heures après la mort. 40 centimètres cubes, injectés à un chien d'un peu moins de 9 kilogrammes (8^{kg},700), n'ont déterminé chez

lui aucun symptôme, soit immédiat, soit ultérieur. Les 80 centimètres cubes restants ont été injectés au chien VII, dont il a été déjà question (page 48), et dont l'observation doit être donnée en entier.

Chien de chasse de 14^{kg},500, opéré le 27 décembre de la capsule droite. L'opération est laborieuse, une partie de la capsule est située en arrière de la veine cave, complètement adhérente à ce vaisseau, et on ne peut songer à l'ablation en un temps ; je procède par incision de la majeure partie de l'organe et par raclage et cautérisation.

Le 2 février, l'animal est en parfaite santé, il retrouve son poids primitif. On l'opère du côté gauche. L'opération est encore assez difficile et la capsule ne peut être énucléée en bloc.

Le 3 février, l'animal reste couché ; la plaie est en bonne voie ; faiblesse du train postérieur. T. 37°,8. L'état de faiblesse persiste quelques jours, l'animal maigrit : le 7 février, 13 kilogrammes ; le 9 février, 12^{kg},600. T. 38°,2. La plaie est cicatrisée, puis, à partir de cette date, une amélioration manifeste se produit; le chien, jeune et caressant, redevient vif et gai, et il retrouve son poids. Le 18 février, 14 kilogrammes.

Le 20 février, injection de 80 centimètres cubes de sang de chien acapsulé. Après l'injection, l'animal est détaché, fait quelques tours dans le laboratoire, boit du lait, puis va se coucher et présente, deux heures après l'injection, un certain état de somnolence, de paresse dans les mouvements du train postérieur ; la respiration n'a rien d'anormal. L'excitation électrique faite à travers la peau n'indique rien de spécial. Cet état de paresse va en s'accentuant.

Dans la soirée, il y a presque de la parésie, cinq heures environ après l'injection. Mais la respiration reste régulière, la température, de 38°,6 est presque normale. Le lendemain vers 8 heures, il était complétement remis et ne présentait aucun symptôme morbide. Cet animal est resté en observation pendant trente-cinq jours après la seconde ablation, malheureusement, à la suite de contact avec un chien enragé (?), j'ai dû le sacrifier par mesure de prudence.

A l'autopsie, ainsi qu'il a été signalé plus haut, on trouva deux fragments de capsules, l'un peu important à gauche, l'autre plus volumineux à droite, les deux réunis représentant le 1/11 du poids total supposé des capsules.

Cette observation présente un double intérêt : elle montre la survie possible avec un minimum de capsule, et, d'autre part, l'action parésiante passagère du sang d'animaux acapsulés sur des animaux chez lesquels la fonction surrénale

est tout au moins atténuée. Marino Zucco a déjà signalé l'action curarisante du sang des lapins privés de capsules, il est intéressant de voir cette action se produire, même quand on emploie des doses de sang assez faibles, sur des animaux aux capsules diminuées. L'injection de sang d'un animal non privé de ses capsules, et mort par tout autre traumatisme, à un chien privé de ses capsules, n'a amené aucune modification dans les phénomènes observés, ni dans la durée de la survie.

Chien de 12 kilogrammes, opéré de la seconde capsule, après un intervalle de vingt-deux jours. Reçoit 60 centimètres cubes de sang recueilli sur un chien mort par excitation électrique directe du cœur. L'injection a lieu quatre heures après l'ablation de la seconde capsule.

L'animal n'a présenté rien d'anormal, et il est mort dans un délai assez éloigné, de trente-six heures environ, supérieur même à la moyenne de vingt-huit heures, donnée par les autres expériences. Le sang de ce chien a été utilisé pour l'expérience XXIV.

Brown-Séquard, lors de la communication de ces observations à la Société de Biologie, a signalé les résultats remarquables obtenus en transfusant du sang normal à des cobayes auxquels il avait soustrait, au préalable, une certaine quantité de sang intoxiqué. La survie des animaux a été notablement prolongée. La concordance des résultats dans les recherches de Brown-Séquard (1858-1892), d'Abelous et Langlois, de Marino Zucco, avec ceux exposés dans ce chapitre démontre nettement la toxicité du sang des animaux acapsulés.

III. — INJECTIONS INTRAVEINEUSES D'EAU SALÉE CHEZ LES ANIMAUX ACAPSULÉS

Si la mort chez les animaux acapsulés résulte de l'accumulation dans le sang d'une substance toxique, et c'est cette opinion que toutes nos expériences antérieures nous conduisent à adopter, il était logique de chercher si le lavage de l'organisme par des injections intraveineuses d'eau salée

permettait de prolonger la résistance des animaux acapsulés.

Cette question du lavage de l'organisme avait été étudiée avec beaucoup de soin par le professeur Dastre et notre ami P. Loye.

Ils avaient montré, dans une série d'expériences conduites méthodiquement, et après avoir étudié les conditions nécessaires pour réaliser ces injections sans danger, par quel mécanisme le corps se débarrassait de l'excès de liquide injecté.

Enfin ils avaient été amenés à rechercher si, par ce procédé, il était possible d'éliminer de l'organisme les principes toxiques produits au cours d'une maladie infectieuse. Mais les résultats expérimentaux avaient été loin d'être encourageants. Dans tous les cas, les animaux lavés (inoculés ou intoxiqués) avaient péri plus rapidement que les témoins.

Dans ces dernières années, les injections d'eau salée, soit sous-cutanées, soit intrapéritonéales, soit intraveineuses, ont été préconisées par les chirurgiens et les médecins contre les maladies infectieuses. Les résultats cliniques signalés par de nombreux auteurs ont été plutôt satisfaisants, mais ils ne comportent nécessairement pas la rigueur des expériences de laboratoire.

Quoi qu'il en soit, nous avons cherché les effets de l'injection intraveineuse d'eau salée chez un animal acapsulé.

Nous n'avons fait que deux expériences.

Expérience XXXVII. — Chien de 7 kilogrammes.

Destruction des capsules à trente jours d'intervalle. L'ablation de la capsule gauche a lieu à 6 heures du soir, très facilement et très rapidement. L'animal avait reçu avant l'opération 4 centigrammes d'oxyspartéine et 2 centigrammes de morphine, la quantité de chloroforme employée minime, l'opération faite en douze minutes. A 7 heures et demie, il paraît bien remis.

Le lendemain à 8 heures, une heure après l'opération, on le trouve couché, il remue la queue, mais ne se lève pas spontanément. Si on le

force à marcher, il fait quelques pas, puis se couche de nouveau. Pas de défécation, pas de miction pendant la nuit. T. 38°,75.

Injection par la veine saphène de 100 grammes d'eau salée à 7 p. 1000 en vingt minutes soit $0^{gr},7$ par kilogramme et par minute, chiffre optimum indiqué par DASTRE et LOYE.

A 9 heures l'animal marche un peu ; il boit une petite quantité d'eau, pas de miction.

A 10 h. 30, nouvelle injection de 300 grammes en trente-cinq minutes, soit un peu plus de 1 gramme par kilogramme et par minute. L'animal se couche aussitôt détaché, et meurt à 11 h. 55 sans convulsion.

A l'autopsie, les reins ne présentaient aucune lésion apparente; l'examen histologique n'a pas été fait.

EXPÉRIENCE XXXIX. — Chien de 8 kilogrammes.

Ablation des deux capsules, par la voie médiane, le matin à 9 heures. Anesthésie par la méthode spartéo-morphine-chloroforme. L'opération dure une heure.

A 4 heures, l'animal est couché, affaibli ; pas de miction depuis l'opération.

Injection dans la veine saphène de 200 grammes d'eau salée en vingt minutes, soit plus de 1 gramme par kilogramme et par heure.

Le lendemain matin, l'animal marche quand on le fait lever ; il a uriné, mais, par suite d'une fuite de la cage, on ne peut connaître la quantité d'urine rendue. A 11 heures, nouvelle injection de 250 grammes d'eau salée en trente minutes.

Dans l'après-midi, le chien prend du lait, il n'a pas l'air abattu; le troisième jour, l'animal mange ; sa plaie abdominale est en bon état, on supprime les injections.

Le septième jour, l'animal est complètement rétabli.

Il est sacrifié par hémorragie, et à l'autopsie on trouve une capsule accessoire accolée à la veine rénale près de son confluent avec la veine cave, ayant à sa face antérieure une veinule qui se jette dans la veine cave, au-dessus de la veine capsulaire normale, liée pendant l'opération. Cette capsule offrait le volume d'un petit haricot, 11 millimètres sur 7. Il n'est pas supposable qu'elle ait pu se développer pendant la courte période qui s'est écoulée entre l'opération et la mise à mort de l'animal; peut-être cependant a-t-elle subi une augmentation notable dans cet intervalle, ce qui expliquerait qu'elle n'a pas été aperçue pendant l'ablation de la capsule gauche.

La première expérience nous a donné un résultat en réalité négatif. L'animal est mort trente-six heures après l'opération. C'est une survie que nous avons noté déjà sur des animaux opérés en deux fois, et qui n'avaient reçu aucune

injection. Quant à la seconde, la présence d'une capsule accessoire ne permet de tirer aucune conclusion.

On pourra nous objecter d'ailleurs que les quantités de liquide injecté ont toujours été trop petites ; un chien de sept kilogrammes renferme environ 800 grammes de sang, et les auteurs cités ont montré que le lavage de l'organisme, c'est-à-dire l'élimination régulière par les reins d'une quantité d'eau égale à celle injectée par les veines, ne se produit que lorsque le liquide injecté représente approximativement le volume du sang total, et nous n'avons injecté que 300 grammes au plus. D'autre part, chez les animaux acapsulés, par le fait même de l'ablation des capsules et en dehors de l'influence ordinaire du traumatisme, la pression est toujours très basse, le tonus des vaisseaux est très diminué, l'élimination par la voie rénale est ainsi encore très compromise.

CHAPITRE VI

Action antitoxique du tissu des capsules surrénales.

Conduits, par nos recherches antérieures, à la conception d'un rôle antitoxique joué par les capsules chez l'animal vivant, nous avons voulu voir si cette action s'exerçait encore en dehors de l'économie, et vis-à-vis de substances sinon identiques, au moins analogues aux corps toxiques formés par l'organisme. Avec Charrin, nous avons poursuivi ces recherches en utilisant, comme agent toxique, la nicotine (12).

Le manuel opératoire était tracé d'avance, nous devions suivre les procédés employés par Schiff, Heger, Roger, dans leurs recherches sur l'action antitoxique des tissus hépatiques.

Nous avons donc pris des poids égaux de foie, de rate, de muscles et de capsules surrénales sur le même animal. Ces tissus sectionnés en petits fragments ou finement broyés, sui-

vant les séries d'expériences, ont été mis en contact avec des quantités égales d'une solution de nicotine.

On laissait macérer dix-huit, vingt-quatre ou trente-six heures, en s'entourant des précautions aseptiques habituelles, puis on filtrait sur de la ouate hydrophile stérilisée. L'injection était faite dans la cavité péritonéale de cobayes de poids égaux et appartenant à la même cage depuis longtemps.

Nous avons fait ainsi sept séries d'expériences. Mais nous devons éliminer les séries dans lesquelles la dose de nicotine étant trop faible ou trop forte, tous les animaux ont survécu, ou au contraire tous sont morts dans le même délai.

Ayant utilisé une nicotine commerciale dont nous ne pouvons garantir le degré de pureté, tous les chiffres que nous rapportons ici indiquent des milligrammes de ce liquide, mais la même substance ayant été continuellement employée, les variations dans la marche de l'intoxication sont toujours comparables.

IIIe SÉRIE

On fait un mélange de 1 centimètre cube de nicotine avec 100 centimètres cubes d'eau distillée. 1 centimètre cube renferme 1 milligramme de la nicotine employée. A 20 centimètres cubes de cette solution on ajoute 2 grammes : — A. de capsules surrénales de chien, — B. de foie, — C. de muscles, — D. de rein. — Après macération de vingt heures, on filtre sur ouate, et on injecte les liquides obtenus à 12 cobayes de poids variant entre 500 et 554 grammes.

Injection de 8cc = 8millig *de nicotine.*			*Injection de* 6cc = 6millig *de nicotine.*	
T. Nicotine pure		Tous morts.	T. Nicotine pure	Mort.
A. — et Caps. sur.			A. — et Caps. sur.	Survie.
B. — Foie			B. — Foie	—
C. — Muscles			C. — Muscles	Mort.
D. — Reins			D. — Rein	—

Les différences sont quelquefois plus accentées; dans la série V, des cobayes de même poids, injectés avec la même solution de nicotine mise en contact avec du foie et des capsules surrénales de $8^{mg},15$, ont survécu, alors que les ani-

maux injectés avec la solution de nicotine-muscle, ont succombé avec 7 milligrammes.

Nous avons négligé, dans le cours de ces expériences, la toxicité propre de l'extrait capsulaire. Et cependant, certains de nos cobayes ont survécu après avoir reçu des doses d'extraits capsulaires relativement fortes : 40 à 50 centigrammes.

L'action antitoxique des capsules surrénales *in vitro* vis-à-vis des alcaloïdes, est à peu près égale à celle du foie ; peut-être nous a-t-elle paru un peu supérieure ; mais les différences sont si faibles qu'on ne saurait insister, et il faut ajouter que, si l'action antitoxique dans l'organisme est fonction du poids de l'organe, le foie par son volume doit jouer un rôle protecteur autrement important que les capsules.

Nos premières recherches ont porté exclusivement sur la nicotine ; j'ai fait depuis quelques expériences avec la strychnine et l'atropine.

Avec ces deux substances, j'ai vu également une diminution de la toxicité, mais en réalité assez faible.

Signalons à ce propos une divergence de vue entre Albanese (287) et Abelous (25). Après avoir montré que la neurine est très toxique pour les grenouilles acapsulées, le physiologiste italien insiste sur la résistance égale des grenouilles normales et des grenouilles acapsulées pour la strychine et l'atropine, alors que le professeur de Toulouse a vu la même dose de sulfate d'atropine (15 milligrammes) déterminer des troubles graves chez les grenouilles acapsulées, et ne produire aucun effet chez des grenouilles d'un poids moitié moindre, dont les capsules étaient intactes ou partiellement détruites, et dans tous les cas les reins cautérisés superficiellement.

L'ensemble de nos recherches venant à l'appui du premier travail de Brown-Séquard, et confirmé d'autre part par les travaux nombreux qui ont paru dans ces dernières années sur la fonction des capsules surrénales, tend à montrer le rôle antitoxique que ces organes exercent, tant sur les auto-intoxications que sur certaines intoxications expérimentales.

RÉSISTANCE AUX TOXINES DES ANIMAUX MONOCAPSULÉS

Les faits que nous allons rapporter maintenant paraîtront donc en contradiction avec nos conclusions premières. Quoi qu'il en soit de l'interprétation, nous devons rapporter les résultats suivants.

Persuadés qu'en supprimant une capsule surrénale à un animal, nous devions diminuer sa résistance aux infections ou aux produits solubles des agents infectieux, nous avons, avec Charrin, inoculé à des cobayes monocapsulés des cultures stérilisées des bacilles pyocyaniques.

Ire SÉRIE

Injection de 1 centimètre cube de culture virulente.

COBAYES TÉMOINS.		COBAYES MONOCAPSULÉS 8 ET 10 JOURS AVANT.	
A. Mort. . . .	40 heures après.	Mort.	45 heures après.
B. —	48 — —	—	50 — —
C. —	50 — —	—	55 — —
Total .	138 heures.	Total. . .	150 heures.
Moyenne .	46 —	Moyenne. .	50 —

IIe SÉRIE

Injection de 1 centimètre cube d'une nouvelle culture virulente pyocyanique.

COBAYES TÉMOINS.		COBAYES MONOCAPSULÉS DEPUIS 15 JOURS.	
A. Mort. . . .	30 heures après.	A. Mort. . . .	30 heures après.
B. —	30 — —	B. —	40 — —
C. —	40 — —	C. —	48 — —

Les chiffres de cette dernière expérience sont moins absolus, l'heure précise de la mort n'ayant pu être notée exactement pour quelques uns.

IIIe SÉRIE

Injection de 3 centimètres cubes de culture stérilisée.

COBAYES TÉMOINS.		COBAYES MONOCAPSULÉS 5 ET 6 JOURS AVANT.	
A. Mort. . . .	30 heures après.	A. Mort. . . .	26 heures après.
B. —	30 — —	B. —	30 — —
		C. —	46 — —

IVe SÉRIE

Injection de 3 centimètres cubes de culture stérilisée.

COBAYES TÉMOINS.		COBAYES MONOCAPSULÉS (3 SEMAINES).
A. Mort. . . .	48 heures après.	A. Survie.
B. —	50 — —	B. Survie.

Ve SÉRIE

A. *Injection de 2 centimètres cubes de culture stérilisée.*

COBAYE TÉMOIN.	COBAYES MONOCAPSULÉS 24 HEURES APRÈS L'INJECTION.
A. Survit après avoir présenté des symptômes toxiques graves.	A., B. Survivent et se rétablissent aussi rapidement que des cobayes non injectés.

VIe SÉRIE

Injection de 2 centimètres cubes d'une culture stérilisée.

3 cobayes, dont 2 animaux de la série précédente, complétement remis, ayant récupéré, même au delà, leurs poids primtifs. Cobayes normaux. Morts : le premier six heures, le second neuf heures après l'injection ; le monocapsulé, malade dix heures après l'injection, mais susceptible de vivre quelques heures encore d'après l'observation comparée des autres. — Injection de 16 centimètres cubes d'eau salée sous la peau. — Vivant le lendemain. — Vingt-quatre heures après, nouvel état grave; 16 centimètres cubes d'eau salée. — Vivant le surlendemain et guéri depuis.

Nos expériences ont porté sur vingt-sept animaux, dont treize monocapsulés. Certes nous n'avons pas toujours eu dans nos séries des résultats aussi nets que ceux de la série IV,

dans laquelle les animaux opérés ont seuls survécu, mais il n'en est pas moins vrai que dans toutes les séries, la survie des opérés a été plus longue que celle des animaux normaux. Il serait étrange d'invoquer le traumatisme lui-même comme l'un des facteurs de la résistance de l'organisme : toutes les recherches antérieures semblent en effet démontrer que les animaux ayant un organe lésé présentent un terrain plus favorable aux agents infectieux. Aussi avons-nous cru devoir reprendre quelques expériences de contrôle. Des cobayes ont été laparotomisés, le rein libéré de ses attaches, la capsule plus ou moins tiraillée, mais non isolée de ses connexions vasculaires et nerveuses. Ces animaux, injectés ensuite, sont morts aussi rapidement que les sujets normaux, mais, nous devons le reconnaître, dans le même délai et sans que le traumatisme ait paru exercer une influence accélératrice.

Quant à la survie du cobaye monocapsulé de la série VI, auquel nous avons fait des injections d'eau salée, nous ne savons pas si elle doit être attribuée à cette intervention thérapeutique ou si l'animal aurait survécu.

Les résultats obtenus, il faudrait les expliquer. Nous avouons ici notre embarras. Dans la note que nous avons communiquée à la Société de Biologie avec Charrin sur ces recherches, nous avons émis l'hypothèse suivante, en nous appuyant sur les lésions observées dans les capsules des animaux empoisonnés par les toxines, lésions sur lesquelles nous aurons à revenir dans une autre partie de ce travail.

Sous l'action des toxines, on voit se réaliser, dans une première période, une hyperactivité glandulaire ; les cellules réagissent avec énergie ; elles engendrent sans doute en quantité plus grande la substance toxique inconnue signalée dans l'extrait capsulaire, peut-être produisent-elles d'autres produits nouveaux qui, se déversant dans l'organisme, ont déterminé par suite une auto-intoxication qui va ajouter ses effets à l'intoxication attribuable aux toxines pyocyaniques ;

en suprimant une capsule, nous diminuons la quantité de ces substances toxiques surrénales résorbables. — Si les résultats, bien que constants, sont peu accentués, si l'augmentation dans la survie est faible, c'est que nous ne pouvons enlever qu'un seul de ces viscères.

CHAPITRE VII

Extrait des capsules surrénales.

I. — TOXICITÉ DE L'EXTRAIT

Pellacani, en 1879, signala le premier l'action toxique de l'extrait aqueux de capsules surrénales, puis, en 1883, il fit paraître, en collaboration avec Foa (102), un mémoire plus complet sur cette question.

Dans ce travail sur le ferment fibrinogène et sur les actions toxiques exercées par certains organes frais, les auteurs italiens s'attachent surtout à démontrer la possibilité de déterminer des coagula par l'injection de parenchymes.

L'injection intra-veineuse d'extrait capsulaire détermine une mort presque foudroyante (deux minutes après l'injection) qu'ils attribuent à la formation d'un caillot.

Citons une de leurs expériences.

Injection à un lapin, dans la veine auriculaire, de 3 centimètres cubes d'un extrait filtré de six capsules de bœuf diluées dans 40 grammes d'eau. Respiration précipitée, mouvements péristaltiques de l'intestin, évacuation de matières fécalse, secousses convulsives généralisées, opisthotonos, dilatation pupillaire, arrêt respiratoire et mort.

L'injection sous-cutanée amène la mort dans les vingt quatre heures.

Guarnieri et Marino Zucco (123), qui reprennent ces expériences, essaient d'isoler le principe actif et concluent qu'il

s'agit dans l'espèce d'un phospho-glycérate de neurine.

Dutto, Guarruceri, arrivent aux mêmes conclusions. Dutto trouve de la neurine dans l'urine des addisoniens. Et nous avons vu qu'Albanese a montré que les grenouilles acapsulées étaient très sensibles à l'intoxication par la neurine.

Alezais et Arnaud (30) multiplient les expériences pour arriver à cette conclusion : que la substance des capsules surrénales à l'état frais ne renferme aucun principe toxique. Ce dernier ne s'y développerait que dans certaines conditions après la mort de l'animal, et pendant les manipulations nécessitées par la préparation de l'extrait. Ils ajoutent toutefois que la question est loin d'être résolue.

Tizzoni (217) est beaucoup plus affirmatif : « Je ne veux pas nier qu'on puisse extraire une substance vénéneuse des capsules surrénales convenablement manipulées, mais je veux seulement affirmer que cette substance n'existe pas toute formée pendant la vie, et qu'elle se produit seulement quand les éléments qui constituent le parenchyme de l'organe sont soustraits aux conditions naturelles de leur existence. »

On verra plus loin comment les expériences de Cybulski et les nôtres démontrent nettement que les capsules surrénales déversent continuellement dans le sang un principe essentiellement actif.

En 1891, quand nous communiquions nos premières recherches avec Abelous sur les effets de la destruction des capsules surrénales chez les grenouilles et le cobaye, on était surtout frappé des résultats signalés par Gley en France, par Vassale en Italie, de survie obtenue chez des animaux thyroïdectomisés par des injections d'extraits aqueux de la glande thyroïde.

Il était donc tout indiqué de chercher à obtenir les mêmes résultats avec l'extrait de capsule surrénale.

Les extraits furent préparés suivant diverses méthodes. 1° La glande fraîche était coupée par fragments, mise à macérer dans de la glycérine, puis on ajoutait une quantité d'eau salée;

on laissait reposer et on chargeait la seringue, armée de l'aiguille pour arrêter les grosses particules, sans filtration préalable. 2° Même procédé, mais filtration, soit sur papier, soit sur ouate, soit même au filtre d'Arsonval sous pression. 3° Eau salée à 7 p. 1000, comme véhicule sans glycérine. Inutile de dire que l'on opérait aussi aseptiquement que possible.

Les doses de substances fraîches ont varié considérablement, de 5 à 25 centigrammes, pendant la durée de l'expérience, ce dernier chiffre représentant le poids des capsules enlevées.

Expérience. — Cobaye mâle, 580 grammes.

Ablation des deux capsules terminée en 40 minutes.

L'opération a été faite très rapidement, pas de shock. L'animal réagit très vivement quand on pose les derniers points de suture cutanée.

Extrait capsulaire. 4 capsules de cobayes pesant ensemble 1 gramme broyées avec 2 centimètres cubes de glycérine et 50 centimètres cubes d'eau salée.

4 heures. — L'animal est bien. Injection de 6 centimètres cubes d'extrait.

5 heures. — Injection de 3 centimètres cubes. Aucun symptôme morbide.

7 h. 30. — L'animal mange un peu. Respiration 72, T. 38°.

7 h. 45. — Injection de 2 centimètres cubes. La respiration s'accélère après l'injection.

9 h. 30. — Pas de troubles apparents. L'animal mange de temps en temps. Respiration 88.

11 h. 30. — Pas de troubles. Le cobaye continue à manger.

Minuit. — Injection de 2 centimètre cubes. L'animal crie; la respiration s'accélère.

Minuit 55. — L'animal crie, paraît inquiet. Respiration 88.

1 h. 15. — Mange encore.

2 h. 35. — Respiration très accélérée, 100 par minute. Il gémit doucement, d'une façon continue, présente par moments quelques soubresauts. Mouvements très énergiques quand on le pince. Malheureusement, la canule de la seringue est bouchée, on n'est pas au laboratoire (2 h. 35 du matin!) et il faut renoncer à faire de nouvelles injections. On essaie de faire prendre de l'extrait par la bouche sans succès.

4 h. 15. — Polypnée extrême. 120 respirations. Se tient sur ses pattes. Mouvements convulsifs.

4 h. 30. — Couché sur le flanc, haletant. — Les pattes sont paralysées.

5 heures. — Mort.

Durée de la survie, quatorze heures. Injection de 13 centimètres cubes représentant 26 centigrammes de substance capsulaire.

Cobaye, 500 grammes.

La destruction des deux capsules est terminée à 2 heures.

A 3 h. 30. — L'animal est sur le flanc et la respiration est irrégulière, convulsive. Le tracé est pris à l'aide du cardiographe double de Marey, appliqué sur le thorax (fig. 2).

A 4 heures. — Injection de 5 centimètres cubes d'un extrait aqueux

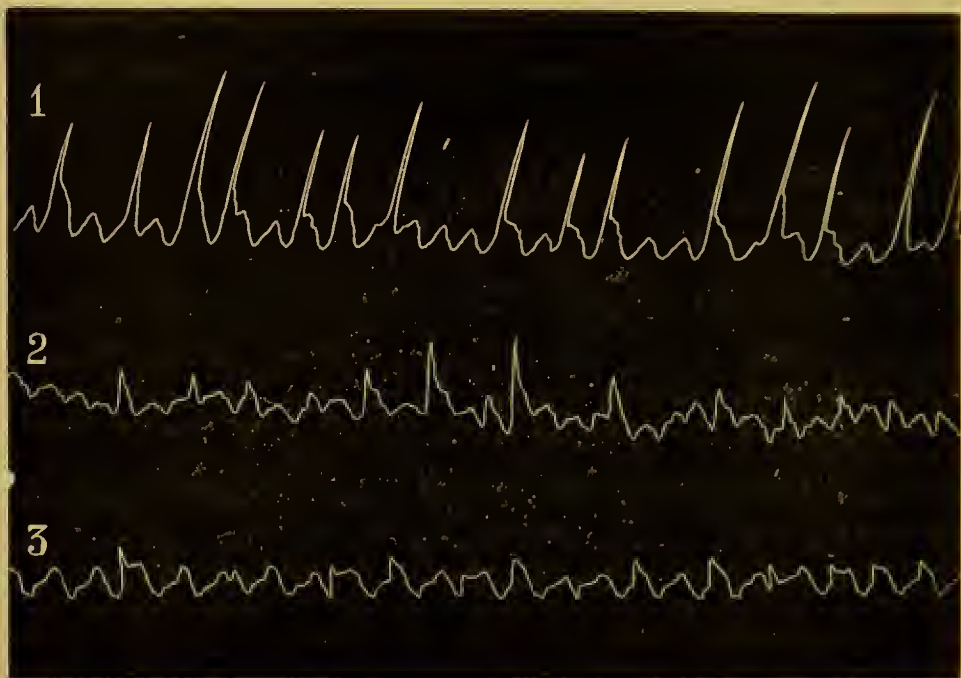


Fig. 2. — Cobaye. — Effets de l'injection d'extrait capsulaire sur un animal acapsulé.

1. A 3 heures et demie, secousses convulsives portant sur les muscles respiratoires, enregistrées avec le cardiographe double de Marey. — 2. A 4 heures, première injection de 5 centimètres cubes d'extrait, diminution des secousses. — 3. A 5 heures, nouvelle injection de 5 centimètres cubes, suppression des secousses. Mort de l'animal à 7 heures du soir.

de capsule surrénale de cobaye au dixième. Quelques minutes après l'injection, les mouvements convulsifs sont atténués, la respiration restant toujours irrégulière.

5 heures. — Injection de 5 centimètres cubes de l'extrait : les convulsions cessent, la respiration devient plus régulière, l'animal paraît reprendre un peu de force ; détaché, il essaie de se tenir sur ses pattes, mais à 6 heures, il retombe sur le flanc sans réagir aux excitations et il meurt à 7 heures. Le sciatique, excité par un courant faradique immédiatement après la disparition du réflexe cornéen, est à peine excitable.

La survie a été de cinq heures, inférieure par conséquent à la moyenne de celles observées.

Lapin de 1 850 grammes.

Opéré de la capsule droite le 10 novembre.

Après avoir perdu 275 grammes dans les huit premiers jours, il remonte ensuite, et le 1er décembre pèse 1975 grammes. Opéré à 9 h. 30 de la capsule gauche.

A 6 heures du soir, l'animal est sur le flanc. Mouvements convulsifs généralisés, les oreilles froides, les vaisseaux de l'oreille à peine visibles. T. 36°. Injection dans la veine de l'oreille de 3 centimètres cubes d'un extrait capsulaire de chien, filtré sous pression. Immédiatement après l'injection, l'animal lâché fait quelques pas, la respiration, quoique rapide, est régulière; les vaisseaux de l'oreille opposée à celle de l'injection sont dilatés. Température prise dix minutes après l'injection, 37°,2. Mais l'effet est peu durable.

A 7 heures, l'animal retombe sur le flanc, les convulsions reparaissent, la respiration est faible, les battements cardiaques à peine sensibles. L'animal est mourant quand on quitte le laboratoire.

Nous avons répété ces expériences un certain nombre de fois, sans jamais obtenir des résultats réellement encourageants; les prolongations de survie (quatorze heures) observées dans des cas très rares ont été vues également sur des animaux acapsulés et n'ayant pas reçu d'injection; nous ne pouvons donc pas conclure.

Brown-Séquard (62), à l'occasion de notre communication à la Société de Biologie, a rapporté le résultat de ses recherches faites dans le même sens. En réalité il n'a pas observé de survie réelle, mais comme nous, une disparition des phénomènes convulsifs. J'ai tenu à citer l'une des expériences faites sur le lapin, pour montrer comment on passe souvent à côté d'un phénomène important. En faisant l'injection intraveineuse à un lapin, je notais sur le cahier d'expériences, la vascularisation intense de l'oreille sans songer à insister sur ce symptôme. Aujourd'hui, après les recherches d'Oliver et Schäfer, ce symptôme s'explique facilement.

Dans ces dernières années, la toxicité de l'extrait des capsules a donné lieu à plusieurs travaux que nous nous contenterons de citer brièvement.

Gluzinski (110) a étudié comparativement l'action les extraits glycérinés des divers organes (foie, rate, pancréas, moelle, etc.), et il conclut que l'extrait surrénal est beaucoup plus toxique que les autres; un lapin résiste à 6 à 12 grammes de divers extraits, et est tué par 1 gramme d'extrait surrénal. Une injection intraveineuse produit immédiatement de la paralysie du train postérieur avec perte de la sensibilité, des convulsions, de l'opisthotonos, de la dilatation pupillaire, une respiration fréquente, et finalement la mort par asphyxie et paralysie généralisée. Une injection sous-cutanée ne produit la mort qu'en plusieurs jours.

Gourfein (117) traite par l'alcool le précipité glycériné et obtient deux groupes de substances. Les unes, insolubles dans l'alcool, sont à peu près inactives; les autres, solubles dans ce véhicule, possèdent au contraire une grande toxicité, même après avoir été chauffées.

Gourfein n'a opéré que par injections sous-cutanées, et ses animaux sont morts beaucoup plus rapidement que ceux de Gluzinski. Il n'y a pas, d'après lui, paralysie, mais asthénie simple.

Dubois (88) s'est attaché surtout à étudier les variations de toxicité des extraits, variations dépendant, pour un mode de préparation identique, et de l'état de l'animal porteur des capsules utilisées et de l'état de l'animal injecté.

Chez les rats surmenés, l'extrait capsulaire, même à faible dose, est rapidement toxique ; au contraire on voit les symptômes d'empoisonnement très atténués quand on fait l'injection à des animaux mis au repos. Les capsules des animaux sauvages, lièvre, chevreuil, seraient plus activès que celles des animaux du même genre, domestiques, sédentaires : lapin, chèvre, etc. Nous reviendrons plus tard sur les observations de Dubois à propos des capsules prises chez les animaux intoxiqués par les toxines.

Quant aux conclusions thérapeutiques de l'auteur, elles sont au moins fort hypothétiques.

Il divise comme Gourfein les produits capsulaires en deux classes :

1° Les substances précipitées par l'alcool, détruites par la chaleur à 90°.

2° Les substances solubles dans l'alcool et résistant à l'ébullition.

« A la première classe de ces corps, et à elle seule, paraît appartenir l'action thérapeutique ; l'autre classe paraît ne posséder qu'un pouvoir toxique et par suite inutilisable. »

Les recherches d'Oliver et Schäfer, de Cybulski, de Szymonowicz, de Velich, de Gottlieb, et les nôtres, ne permettent pas d'accepter cette classification pharmacodynamique.

II. — ACTION DE L'EXTRAIT SUR LA CIRCULATION

Sans entrer ici dans une discusion de priorité en fait peu importante, puisque les mémoires ont été publiés par les auteurs différents à l'insu l'un de l'autre, nous pouvons dire qn'en 1895 Oliver et Schäfer (176) en Angleterre, Cybulski (76) et Scymonowicz (210) à Cracovie, signalèrent l'action toute spécifique de l'extrait capsulaire sur la pression sanguine.

Si l'on injecte dans le système veineux une certaine quantité d'extrait aqueux de capsules surrénales, on voit la pression s'élever rapidement, se maintenir pendant un temps fort court à une grande hauteur, puis retomber ensuite.

Chaque injection successive détermine une nouvelle élévation du manomètre.

L'injection sous-cutanée ou l'ingestion par la voie gastrique ne produisent aucun effet.

Si les auteurs qui ont étudié cette question ont tous constaté l'élévation de pression et le ralentissement du pouls, l'accord cesse quand il sagit d'interpréter le phénomène.

Pour Oliver et Schäfer, l'action de l'extrait porte essentiellement sur le tissu musculaire en général, et tout particulièrement sur le cœur et les vaisseaux artériels. — La

section de la moelle épinière n'empêche pas l'élévation de pression générale; l'énervation totale d'un membre (section du plexus brachial) ne modifie en rien la vaso-constriction observée dans ce membre avec le pltéhysphygmographe.

Pour Cybulski, au contraire, l'extrait capsulaire agit sur les centres vaso-moteurs bulbo-médullaires, et si l'on supprime les connexions de ces centres avec le cœur, l'augmentation de pression ne se produit plus.

Les recherches ultérieures de Velich (221), de Biedl (45), de Fraenkel (104), de Gottlieb (112), concordent toutes avec celles des auteurs anglais. Velich, après avoir détruit totalement la moelle, a vu l'extrait agir encore.

Gottlieb s'écarte toutefois de l'opinion d'Oliver et Schäfer en ce sens qu'il rejette l'action spécifique de l'extrait sur le tissu musculaire artériel et cardiaque pour la reporter sur les ganglions nerveux du cœur et des vaisseaux.

Quelques autres points sont loin encore d'être tranchés.

L'élévation de pression obtenue à la suite de l'injection d'extrait capsulaire est toujours très peu durable. Oliver et Schäfer indiquent comme durée maxima quatre minutes chez un chien, six minutes chez un lapin.

Comment expliquer le peu de durée de cette action?

Oliver et Schäfer admettent que l'extrait dialyse rapidement des vaisseaux pour aller agir ensuite sur le tissu musculaire général.

La ligature des vaisseaux des reins ne modifie en rien la durée de l'action tonique de l'extrait, on ne saurait donc faire intervenir une élimination rapide par les reins, nous disons rapide, car, d'après Cybulski, l'urine d'un chien ayant reçu une grande quantité d'extrait se comporterait, injectée dans le système veineux, comme l'extrait lui-même, mais avec une intensité très faible.

L'extrait est-il transformé ou détruit dans le sang lui-même, et par quel mécanisme?

In vitro, l'extrait capsulaire n'est pas altéré par son

contact avec le sang, et nous avons obtenu des élévations de pression très intenses avec du sang peptonisé, renfermant 10 centigrammes d'extrait de capsule de cheval et conservé pendant cinq jours.

On verra plus loin que le sang de la veine capsulaire, qui renferme normalement la substance active produite par la capsule, était encore très actif après quarante heures de centrifugation.

Nos expériences personnelles nous conduisent à adopter, partiellement du moins, les vues de Cybulski sur la destruction par oxydation de la substance active.

L'injection sous la peau d'extrait capsulaire est à peu près sans effet sur la pression, soit que les oxydations se produisent immédiatement en contact avec les tissus vivants, soit que, l'absorption étant très lente, la substance active arrive dans le système vasculaire en trop faible quantité à la fois.

Les injections intra-veineuses ont été faites soit dans la veine saphène, soit dans la veine jugulaire : la distance plus ou moins grande du point d'injection au cœur ne nous a paru exercer aucune influence.

Nous avons en outre fait une injection par le bout périphérique de l'artère crurale. L'injection ayant été poussée très lentement, à l'aide d'une fine aiguille de Pravaz et sans ligature préalable de l'artère, pour permettre un mélange plus parfait de l'extrait et du sang et sa diffusion dans les capillaires. — En dehors du temps perdu écoulé entre le début de l'injection et l'acmé de la pression, temps que l'on ne peut calculer ici rigoureusement, l'effet sur la pression a été aussi net qu'après l'injection intra-veineuse (fig. 3).

Le passage par le système capillaire, au moins une seule fois, ne suffit donc pas pour assurer la destruction de la substance.

Enfin, dans une expérience que nous rapportons plus loin, les injections ont été poussées dans une des branches de la

mésentérique. Dans la première injection, la dose injectée était considérable, 30 centigrammes d'extrait sec; dans la seconde, beaucoup moins forte, 8 centigrammes. Les mêmes doses avaient chaque fois été injectées antérieurement par la jugulaire.

L'élévation de pression et le ralentissement du rythme se montrent dans les deux cas; et les écarts observés sont dans la limite des différences que nous avons constatées entre plusieurs injections intra-veineuses ordinaires.

L'action exercée par le foie, sur la substance active produite par les capsules, si elle existe, est en tout cas très faible,

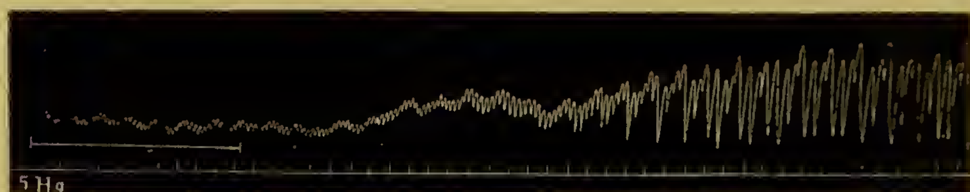


Fig. 3. — Injection d'extrait capsulaire par le bout périphérique de l'artère crurale. 4 centigrammes par kilogramme. L'injection faite avec une aiguille fine exige 22 secondes. Métronome : 2 secondes. Réduction 1/2.

et ne saurait suffire pour amener si rapidement la disparition des effets observés après l'injection.

Mais les expériences faites en variant la température interne des animaux injectés nous conduisent à conclure à la destruction de la substance active par un processus d'oxydation.

Reprenant la méthode qui, avec Athanasiu, nous avait donné des résultats fort intéressants dans notre étude sur la pharmacodynamie des sels de cadmium, nous avons chauffé des animaux à sang froid (tortue) et refroidi des animaux à sang chaud (chien) avant l'injection.

Expérience. — On fait sur une tortue une ouverture dans la carapace, au moyen d'un trépan, à la hauteur du cœur et on place dans l'orifice un tube de verre luté à la cire et communiquant par un tube avec un tambour enregistreur. On obtient ainsi un tracé volumétrique du cœur qu'il est facile d'interpréter. — L'expérience terminée, on

replace la rondelle enlevée par le trépan, on lute à la cire, et l'ani-

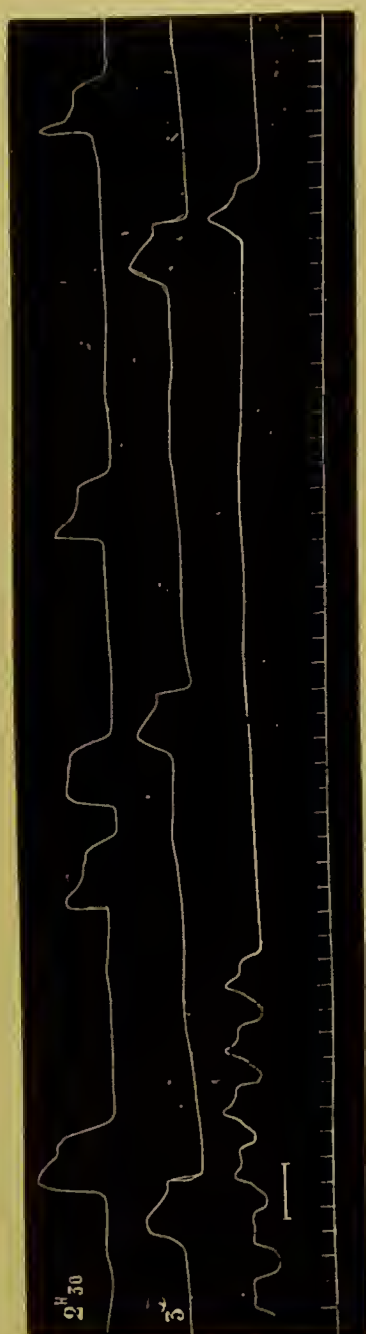


Fig. 4. — Tortue normale. Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule surrénale par la jugulaire. Le tracé volumétrique du cœur est obtenu au moyen d'un tube de verre, introduit dans la cavité thoracique par une ouverture de la carapace. Réduction 1/1. Moyenne = 2 secondes.

mal peut ainsi fournir plusieurs expériences. Une canule à injection intra-veineuse est introduite dans la jugulaire.

La température du laboratoire, où se trouve la tortue depuis deux jours est de 15° à 16°.

Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule de cheval diluée dans 2 centimètres cubes d'eau. Immédiatement après l'injection, on note encore trois contractions se suivant à leur rythme normal, puis le cœur s'arrête ensuite en diastole et le tracé n'indique aucun changement de volume du cœur pendant cinquante secondes (fig. 4).

A ce moment, contraction isolée, suivie d'un long repos. Les contractions cardiaques s'inscrivent à de grands intervalles avec un certain rythme, les périodes d'arrêt tendant à diminuer. Néanmoins, deux heures et demie après l'injection, elles sont encore très rares (3 par minute, avec une tendance au type périodique).

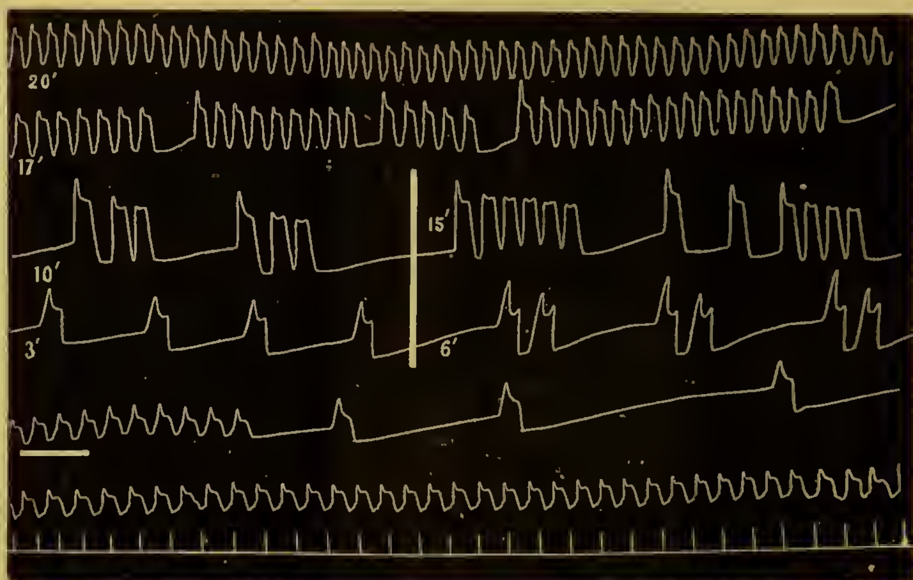


Fig. 5. — Même tortue, chauffée dans un bain à 37°. Même dose. Réduction 1/2.

Le lendemain, la tortue a repris son rythme normal; la canule laissée en place dans la veine jugulaire est perméable.

On place la tortue dans un bain chauffé graduellement, puis maintenu à 37°, et on attend que le rythme, qui de 16 passe à 36, se maintienne à ce chiffre (fig. 5).

Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule de cheval. L'arrêt cardiaque ne se produit qu'après six contractions, il est du reste beaucoup plus court, puis, minute par minute, on voit l'activité cardiaque revenir par séries périodiques, et vingt minutes après l'injection le cœur ne présente plus d'arrêt, et son rythme est très accéléré, 52 par minute. On laisse l'eau se refroidir lentement; une heure après, l'eau étant à 26, le rythme est encore de 32.

Expérience. — Chien de 8300 grammes.

A 2 h. 46, injection de 17 centigrammes de chlorhydrate de morphine.

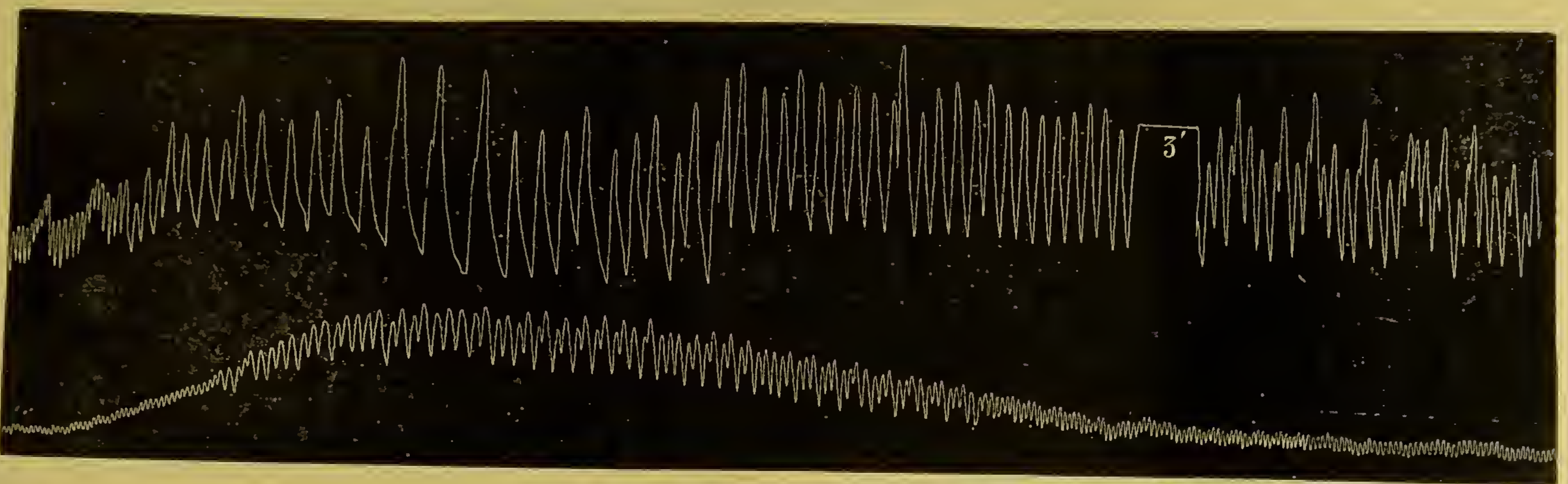


Fig. 6. — Ligne supérieure. Tracé pris sur un chien refroidi à 30°. Injection de 30 centigrammes d'extrait capsulaire. L'élévation de pression et le ralentissement du pouls persistent 10 minutes. Pour diminuer la longueur du tracé, on arrête le cylindre pendant 3 minutes.

Ligne inférieure. — Tracé pris sur un chien à la température normale. Dose équivalente.
1 centimètre du tracé représente 12 secondes. Réduction 1/2.

A 3 heures, placé sous un robinet d'eau froide, et maintenu ainsi pendant 45 minutes, jusqu'à ce que la température tombe à 29°.

Injection de 2 grammes de peptone dans la jugulaire.

L'animal frissonne et la température remonte à 31°, chiffre auquel elle se maintiendra pendant toute la durée de l'expérience.

1° Injection dans la veine jugulaire de 15 centimètres cubes d'une solution d'extrait capsulaire à 2 p. 100. Les poids d'extraits ne doivent pas être pris à la lettre, la solution a été faite rapidement et l'extrait sec n'a certainement pas été épuisé.

Pression avant l'injection . . **15**; après **21**.

Rythme par minute . . . . . **102**; — **12**.

Les oscillations du manomètre sont amples, avec des écarts de 6 centimètres, et ce ralentissement est encore très marqué neuf minutes trente secondes après l'injection : il faut attendre dix-sept minutes pour voir reparaître le rythme normal.

2° Injection dans la veine mésentérique de 15 centimètres cubes.

Pression avant l'injection . . **16**; après **18**.

Rythme par minute avant . . **78**; — **24**.

Le retour à la normale ne s'effectue que vers la septième minute.

3° Injection de 5 centimètres cubes dans la jugulaire.

Pression avant l'injection, **11**; après, **19**.

Rythme — — **64**; — **12**.

Retour au rythme normal, neuf minutes.

4° Injection de 5 centimètres cubes dans la veine mésentérique.

Pression avant l'injection, **11**; après **17**.

Rythme — — **66**; — **24**.

Retour au rythme normal, **six** minutes

On note, à partir de la troisième injection, une respiration dyspnéique analogue à celle d'un animal asphyxiant, puis des mouvements convulsifs généralisés : grincement des dents, dilatation pupillaire.

5° Pour sacrifier l'animal, on injecte rapidement, en moins de 4 secondes, par la jugulaire, 30 centimètres cubes d'extrait. Le sang s'est coagulé dans le manomètre, mais on peut se rendre compte du ralentissement persistant du cœur par la palpitation, avec phénomènes convulsifs généralisés, tendance à l'opisthotonos; il nous rappelle les chiens intoxiqués avec la pyrocatéchine. — La pupille est dilatée, la cornée insensible, mais non la conjonctive. La pression forte sur une patte détermine des mouvements généraux.

Les phénomènes convulsifs généraux cessent, et l'animal reste un quart d'heure encore en présentant l'aspect d'un chien asphyxié : mouvements respiratoires dyspnéiques, contractions diaphragmatiques énergiques.

On sacrifie le chien par piqûre du bulbe.

Ces deux groupes d'expériences : échauffement de l'ani-

mal à sang froid, refroidissement de l'animal à sang chaud, concordent absolument.

Chez la tortue, aux échanges chimiques peu intenses, l'extrait capsulaire se maintient longtemps dans le sang, exerce par suite son action pendant plusieurs heures, mais si nous augmentons l'énergie de ces processus chimiques, immédiatement nous voyons l'extrait disparaître plus rapidement.

De même, chez le chien, Oliver et Schäfer citent comme durée maximum de l'effet cardiaque chez le chien quatre minutes une seule fois. Les courbes recueillies par nous oscillent entre deux minutes et trois minutes dix secondes ; or, chez l'animal refroidi à 31° seulement, ayant conservé un rythme cardiaque accéléré, n'offrant pas en un mot le type classique du mammifère devenu animal à sang froid, tel qu'on l'obtient vers 26°, nous voyons l'extrait capsulaire agir sur le cœur pendant plus de vingt-six minutes, ou même, si nous ne voulons tenir compte que de la période des grands ralentissements et des hautes pressions, pendant neuf minutes trente secondes.

Nous avons noté dans l'expérience citée des symptômes d'asphyxie très caractérisés, et il est curieux de rapprocher cette observation de celles de Cybulski.

D'après le physiologiste de Cracovie, les phénomènes convulsivants, les augmentations de pression observés dans l'asphyxie mécanique, s'expliqueraient par ce fait, que, les oxydations étant arrêtées, la substance déversée continuellement par les capsules s'accumule dans le sang, et vient agir sur les centres vaso-moteurs (on sait que Cybulski et Scymonowicz soutiennent seuls cette action centrale). Les animaux acapsulés ne présenteraient point ces symptômes d'après eux, ou tout au moins auraient des phénomènes moins intenses, et il suffirait de leur injecter de l'extrait capsulaire pour faire apparaître le syndrome dyspnéique. Tout en pensant qu'on exagère le rôle des capsules surrénales dans le mécanisme

de l'asphyxie, nous devons signaler les faits obtenus par nous.

Chez notre animal refroidi, l'extrait injecté ne se détruit plus que lentement, et d'autre part les glandes surrénales continuent à déverser, peut-être cependant en quantités moindres par suite de la diminution générale des processus chimiques, la substance active.

Nous avons observé avec Gley, en étudiant comparativement les effets des extraits thyroïdiens et surrénaux, une élévation de pression se maintenant quinze minutes chez un chien curarisé qui avait reçu 10 centigrammes de *peptone de capsules surrénales*. Nous avions, il est vrai, pendant la durée même de cette période, injecté de l'extrait thyroïdien; mais les produits de cette glande, injectés seuls, déterminent plutôt une baisse de pression.

Influence de la température. — L'extrait capsulaire en solution peut être porté à 100° sans perdre son activité. Nous avons cherché quelle température était nécessaire pour amener la disparition de l'effet actif sur la pression. Oliver et Schäfer avaient signalé l'influence destructive de l'ébullition prolongée; Velich (221) dit également n'avoir plus constaté d'effets constricteurs après avoir placé l'extrait dans l'autoclave pendant une heure et demie. La température n'est pas indiquée. Nous avons poursuivi de notre côté la détermination du point critique en faisant varier la température seule, le temps de chauffe restant constant.

On prépare une solution d'extrait de capsule fraîche de chien avec de l'eau salée. L'extrait est broyé avec du verre, puis on filtre, et le liquide obtenu est réparti dans plusieurs matras de 30 centimètres cubes.

Le premier est placé à l'autoclave, et porté à 121°. Cette température est maintenue pendant six minutes, le ballon étant resté 20 minutes en tout dans l'autoclave fermé.

Le liquide renferme des matières coagulées: on le filtre sur ouate, après trituration au mortier jusqu'à ce qu'il sorte clair.

On injecte 15 centimètres cubes à un chien de 4 kilogrammes (voy. page 122).

Pression avant l'injection, **7**; après, **12**.

Le second ballon est traité de même, mais la température est maintenue pendant seize minutes à 134°, le ballon restant vingt minutes en tout dans l'autoclave fermé.

Injection dans les mêmes conditions.

Pression avant l'injection, **9**; après, **9**.

Devant ce résultat négatif, et pour s'assurer que l'animal réagit toujours à l'extrait capsulaire normal, on fait une injection d'extrait sec de cheval.

Pression avant l'injection, **10**; après, **17**.

Quant à l'extrait sec, nous avons pu le porter à 120° à l'étuve sèche pendant vingt-cinq minutes sans qu'il ait perdu son pouvoir actif, contrairement à l'opinion de Cybulski, qui annonce

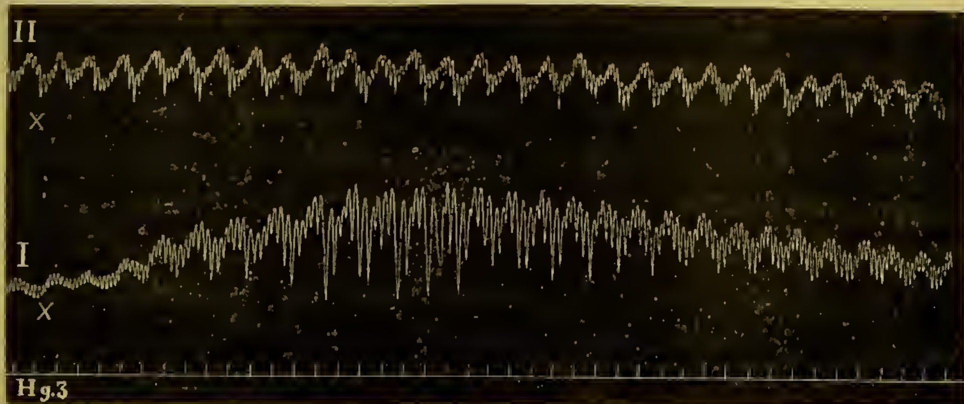


Fig. 7. — Effet de l'injection d'extrait capsulaire chauffé à l'autoclave : chien de 4 kilogrammes.

I. Extrait chauffé à 121° pendant 6 minutes. Maintenu à l'autoclave 20 minutes. — II. Extrait chauffé à 134° pendant 6 minutes. Maintenu à l'autoclave 20 minutes. Réduction 1/2.

que l'extrait désséché à 110° donne une solution inactive. D'après lui, la substance ne serait pas détruite, mais simplement devenue insoluble. Oliver et Schäfer, qui ont toujours utilisé des extraits desséchés à 110°, les avaient trouvés parfaitement actifs.

III. — DE LA NON-IDENTITÉ DE LA SUBSTANCE ACTIVE ET DE LA PYROCATÉCHINE

L'étude chimique des substances actives produites par les glandes à sécrétions internes, malgré les travaux entrepris, ne nous a donné rien de positif jusqu'ici.

On a signalé dans les capsules surrénales la présence d'un certain nombre de corps chimiques : acides hippurique et taurocholique (Beier) (37), acide benzoïque, leucine, neurine, (Guarnieri et Marino Zucco) (123), pyrocatéchine (Muhlmann) (173), etc.

La neurine et la pyrocatéchine ont surtout été incriminées.

Nous n'insisterons pas sur la neurine. Nous avons rappelé antérieurement les recherches d'Albanese (28) sur la diminution de résistance des animaux acapsulés à la neurine. Supino (209) aboutit, avec quelques réserves, à des conclusions analogues.

Le rôle attribué à la pyrocatéchine est également très discuté.

En 1856, Vulpian (224), puis Virchow (223), signalèrent la réaction toute particulière que présente la section d'une capsule surrénale quand on la traite par le perchlorure de fer dilué.

On voit la substance médullaire prendre une coloration brun verdâtre qui s'accentue lentement. La teinture aqueuse d'iode y développe une teinte rose carmin toute caractéristique.

Cette coloration rose carmin se montre également dans une solution aqueuse d'extrait capsulaire.

Le principe de ces réactions est soluble dans l'eau, l'alcool, très peu soluble dans l'éther.

Ces réactions rappellent celle de la pyrocatéchine. Arnold (34), Krukenberg (141), Brunner, concluent à l'identité des deux produits. Fraenkel (104) sépare la substance active en

traitant la solution alcoolique par l'acétone, et la différencie de la pyrocatéchine par une série de réactions : elle est insoluble dans l'éther, se colore en rouge avec l'eau de chaux et ne réduit pas l'oxyde de cuivre en solution alcaline.

Muhlmann (173) reprend la question et il montre également que la substance isolée diffère de la pyrocatéchine; mais en la traitant par l'acide chlorhydrique et la chaleur, il obtient enfin la pyrocatéchine, et il arrive à cette conclusion que la pyrocatéchine se trouve dans les capsules surrénales sous forme de conbinaison avec une substance jouant le rôle d'acide.

Nous ne pouvons exposer ici les vues ingénieuses, mais plus qu'hypothétiques, de Muhlmann sur la formation de la pyrocatéchine dans la capsule, sur le rôle de cette substance dans la maladie bronzée.

Les recherches que nous rappellerons plus loin sur l'action des capsules malades nous conduisent bien à admettre qu'il existe un rapport intime entre la substance vaso-constrictive et la réaction colorante, qu'il est probable même que c'est à cette substance qu'est due la réaction.

Mais il nous semble impossible d'admettre l'identité entre le principe actif que Frænkel a baptisé du nom de *sphygmogénine* et la pyrocatéchine.

Cette substance est en effet beaucoup plus active que la pyrocatéchine, et les courbes obtenues avec ce dernier produit ne sont nullement comparables à celles prises après injection de capsules. Les tracés 8 et 9 sont assez démonstratifs à cet égard.

Expérience. — Chien de 8 kilogrammes. Reçoit par la veine jugulaire 5 grammes de peptone dissous dans 60 centimètres cubes d'eau salée.

1° Injection de 30 centigrammes de capsules fraîches de chien.

Pression avant l'injection, **4**; après, **18**.

2° Injection de 4 centigrammes de pyrocatéchine [1].

1. Les doses indiquées dans notre mémoire (20) ont été réduites ici de moitié. La pyrocatéchine que nous avons employée au début, renfermant 40 p. 100 d'impuretés.

Pression avant l'injection, **5**; après, **5,6**.
3° Injection de 4 centigrammes de pyrocatéchine.

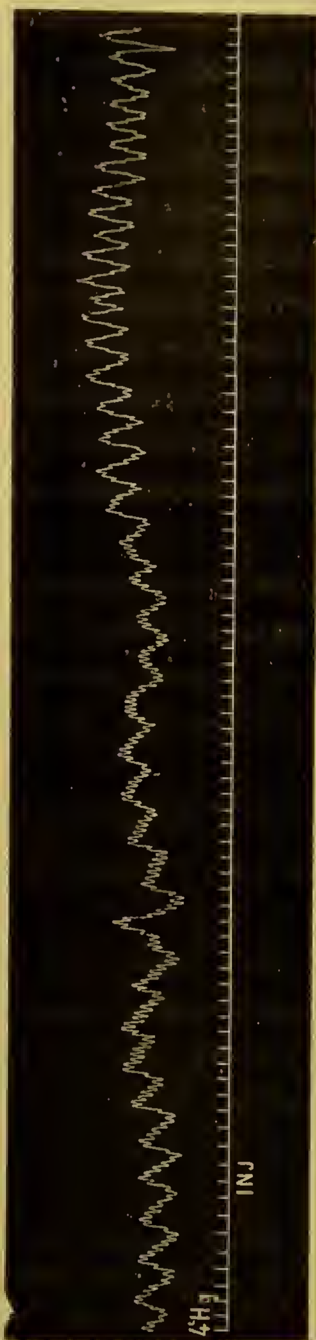


Fig. 8. — Injection de 2 centigrammes de pyrocatéchine.

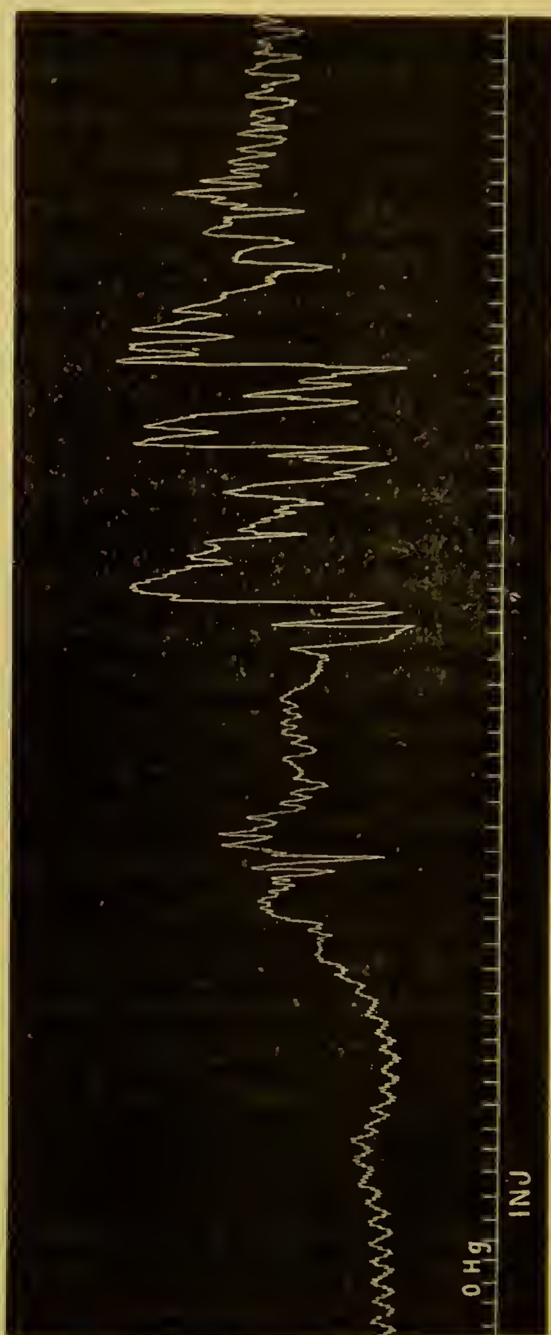


Fig. 9. — Injection de 4 centigrammes de pyrocatéchine; mouvements convulsifs généralisés. Réduction 1/3. Métronome = 2 secondes.

Pression avant l'injection, **6**; après, **13**.

Mais, à cette dose, la pyrocatéchine est nettement convulsivante, et l'élévation de pression constatée ne coïncide pas avec le ralentissement si caractéristique observé avec l'extrait capsulaire.

Un simple calcul suffit pour montrer que la pyrocatéchine ne saurait être incriminée.

Nous avons employé dans la plupart de nos expériences des doses d'extraits capsulaires beaucoup trop fortes. OLIVER et SCHÄFER ont montré que l'on obtenait l'effet maximum avec $1^{mg},5$ de glandes fraîches par kilogramme, soit $0^{mg},4$ d'extrait sec; mais, dans ces 4/10 de milligramme, on comprend la substance corticale qui est inactive et représente un tiers au moins de la glande. Nous arrivons ainsi à reconnaître que 3/10 de milligramme environ d'extraît sec de la substance médullaire suffisent, soit, pour un chien de 7 kilogrammes, 2 milligrammes.

Nous pouvons nous arrêter à ce dernier chiffre, bien qu'il soit évident que, dans ces 2 milligrammes d'extrait sec, les 9/10 du poids sont constitués par des substances n'agissant pas sur la pression : tissus conjonctif, parois des vaisseaux, cellules et fibres nerveuses, etc.

A un chien de 12 kilogrammes, ayant une pression très basse, nous avons injecté 12 centimètres cubes d'une solution d'eau salée renfermant 6 milligrammes d'un extrait alcoolique de substance médullaire de capsules de cheval, obtenu par évaporation à 75°. Immédiatement après l'injection, nous avons vu le sang, qui jusque-là s'échappait en bavant de la canule placée dans la crurale, sortir en jet saccadé et puissant. L'animal n'ayant pas été préparé pour une expérience, la pression n'a pas été mesurée, mais on voit que $0^{mg},5$ d'extrait alcoolique par kilogramme ont donné un effet manifeste.

Or le tracé nous montre que 2 centigrammes de pyrocatéchine cristallisée déterminent à peine une élévation de 1 centimètre de mercure; il nous paraît donc impossible d'admettre que l'action observée est due à la pyrocatéchine. Mais il se peut néanmoins qu'il existe soit une combinaison, soit un état isomérique de la pyrocatéchine qui exalte ses propriétés physiologiques. N'avons-nous pas constaté nous-mêmes en étudiant les isomères de la série cinchonique obtenus par

M. Jungfleisch, qu'entre la cinchonigine et la cinchonidine, il existe une différence de toxicité considérable; 1 milligramme de cinchonigine agissant comme 20 milligrammes de cinchonidine. (P. Langlois. *Étude sur la toxicité des isomères de la cinchonine.* A. P., p. 377., 1893.)

Signalons cependant une analogie entre la pyrocatéchine et l'extrait capsulaire.

Préoccupé de cette question de la pyrocatéchine, je cherchai ce que devient cette substance injectée dans le sang. Sur un chien de 17 kilogrammes anesthésié par le chloral, on place trois canules, une dans la carotide, une dans la veine capsulaire gauche et une troisième dans la veine saphène.

On injecte successivement des doses croissantes de pyrocatéchine par la saphène, les doses de 3 centigrammes paraissent inactives sur la pression, le sang ne coule pas plus abondamment par la canule capsulaire. Une dose de 6 centigrammes détermine quelques tremblements généralisés, — qui disparaissent très rapidement. Avec 10 centigrammes, il existe de véritables mouvements convulsifs, et la pression s'élève sensiblement. L'animal reçoit en tout 60 centigrammes de pyrocatéchine en cinquante-cinq minutes, — la dose maxima injectée en une fois étant de 12 centigrammes.

Le sang recueilli dans une série de tubes après chaque injection, soit immédiatement, soit quatre et cinq minutes après, est traité par l'acide trichloracétique, et au liquide filtré on ajoute quelques gouttes de perchlorure de fer dilué. Dans aucun tube on ne constate de réaction.

On ajoute 1 centigramme de pyrocatéchine à 60 centimètres cubes de sang dans une éprouvette. — On traite par l'acide trichloracétique, puis, après filtration, par le perchlorure de fer. La réaction caractéristique se produit encore une heure après le mélange.

La pyrocatéchine, comme l'extrait capsulaire, résiste donc au sang *in vitro*, alors qu'elle disparaît comme lui très rapidement dans le sang circulant.

IV. — OPOTHÉRAPIE SURRÉNALE

Il est étrange que les auteurs (Oliver et Schäfer, Gourfein) qui ont étudié l'action de l'extrait capsulaire après nos premières communications insistent sur l'absence de symptômes curarisants chez les animaux intoxiqués par l'extrait de capsule surrénale.

L'absence de ce symptôme n'est nullement en contradiction avec la théorie émise par nous : nous dirons même que les observations d'Oliver et Schäfer sur l'augmentation de la courbe musculaire du gastrocnémien de la grenouille injectée avec de l'extrait est même en faveur de nos idées.

Nous avions si peu supposé que les poisons à type curarisant, produits par le muscle en activité, devaient s'emmagasiner tels quels dans les capsules, que les premiers nous avons cherché à combattre l'insuffisance capsulaire par des injections d'extraits de ces organes (4).

Quelque temps après notre communication, et malgré le peu de résultats obtenus, nous tentions avec Charrin (5), dans les services de Germain Sée et de Bouchard, les injections d'extraits capsulaires chez des addisoniens.

Nous avons chez ces malades injecté des quantités variables d'extraits glycérinés de capsules de chien ou de cheval, (2 à 12 centimètres cubes par dose) d'un extrait au dixième environ.

Les deux malades étaient dans un état de cachexie tuberculeuse extrême. La mort survint rapidement, et nous n'avons pu noter sur les deux, comme symptôme spécial, qu'une augmentation sensible de la diurèse.

Dans deux autres observations personnelles, citées dans la thèse de Mahé (154), j'ai obtenu de meilleurs résultats au point de vue de l'amélioration de l'asthénie. Mais le traitement spécifique (injection tous les deux jours de 5 à 10 centigrammes de capsule) étant accompagné d'un traitement

hygiénique consistant essentiellement dans le repos aussi absolu que possible, il est prudent de ne pas attribuer l'amélioration obtenue aux injections d'extrait capsulaire.

Depuis cette époque, de nombreuses tentatives de traitement opothérapique ont été faites.

Chauffard (68), dans une étude méthodique de l'intoxication addisonienne, et tout en reconnaissant l'insuccès de ces tentatives d'injections capsulaires, insiste sur le rôle que ce traitement, mieux connu, peut être appelé à jouer.

Parmi les cas satisfaisants, on peut indiquer ceux de Maragliano, dont le malade, jusque-là alité et complètement asthénique, pouvait, après la dixième injection, se lever et marcher; celui de Dieulafoy, dont le malade a retiré, dans une première période de traitement, un bénéfice considérable des injections glycérinées; il en est de même du malade d'Osler. Foa, Pellacani et Zucco, qui tentèrent également l'injection d'extrait aqueux, eurent quelques cas de mort et attribuèrent les décès au nouveau traitement.

La substitution de l'ingestion à l'injection de produits thyroïdiens, entrée dans la pratique courante depuis la communication de Horvitz, devait conduire à tenter la même méthode avec les capsules surrénales, surtout après que Schäfer eut constaté que l'extrait de capsule surrénale, mis à digérer avec du suc gastrique artificiel, conservait les propriétés physiologiques qu'il avait trouvées au suc normal.

Oliver, collaborateur de Schäfer, tenta immédiatement le traitement par la voie gastrique. Dans deux cas, il obtint une amélioration très nette : les sujets augmentèrent de poids; la pigmentation, sans disparaître, s'atténua, et les accidents gastriques, vomissements et anorexie, furent supprimés complètement.

Rolleston eut également une bonne observation chez une femme à laquelle il donna 45 grains par jour de capsules, s'appuyant sur cette idée, peu justifiée, qu'il fallait donner

au moins le poids d'une capsule d'homme par jour pour suppléer à la fonction perdue.

En France, Dupaigne (91) a pu réunir sept observations. Le malade de Béclère est certainement un des plus intéressants, et nous avons eu l'occasion d'étudier son tracé ergographique.

La maladie avait débuté en 1893 par une asthénie profonde, puis, en 1894, apparurent la pigmentation de la peau, les douleurs lombaires, l'anorexie et l'amaigrissement rapide. Béclère émit un pronostic grave avec dénouement rapide. Du 18 octobre au 15 novembre 1894, ingestion de deux capsules de mouton ou de veau par jour. Du 16 novembre 1894 au 4 mars 1895, injection de 1 à 2 centimètres cubes de l'extrait hydro-glycériné, suivant la formule que nous avons donnée dans la thèse de Mahé. Une amélioration notable suivit ce traitement. La force musculaire, mesurée au dynamomètre, descendue à 15 kilogrammes, atteint en mars 1895, 100 kilogrammes. Les douleurs lombaires et les vomissements disparaissent, le pouls augmente, la pigmentation s'atténue. Cet état s'est maintenu depuis cette époque.

Bien que dans ce travail nous écartions systématiquement la partie clinique que nous avons déjà traitée ailleurs (18 et 19), nous croyons devoir donner quelques tracés pris sur des addisoniens, tracés qui, grâce à l'emploi de l'ergographe de Mosso, peuvent être considérés comme des données véritablement expérimentales.

Les premiers tracés ont été pris dans le service du professeur Bouchard. Nous avons tenu à comparer la courbe de fatigue d'un addisonien tuberculeux avec un tuberculeux simple, mais présentant des lésions tuberculeuses et un état général aussi grave que le premier.

Les tracés ont été pris avec un poids de 1 kilogramme, les contractions volontaires espacées de deux en deux secondes. La figure 10 fait voir que l'addisonien est devenu rapidement impuissant, tandis que le sujet témoin a pu four-

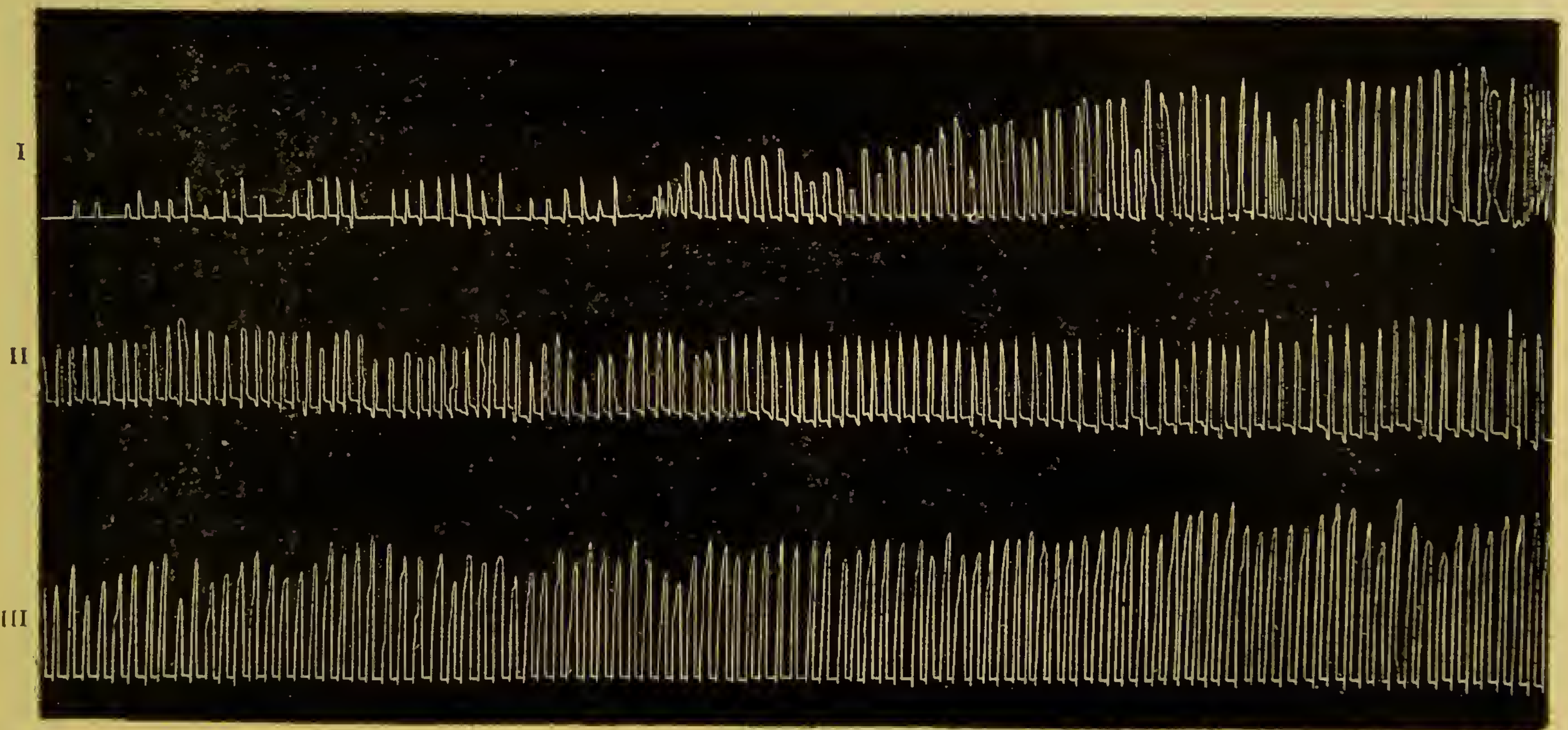


Fig. 10. — Tracé pris avec l'ergographe de Mosso. — Poids soulevé : 1 kilogramme ; contraction volontaire du médius toutes les deux secondes. (Tracé à lire de droite à gauche, ainsi que le suivant.)

I. Addisonien. — II. Tuberculeux. — III. Sujet normal.

nir un travail plus long. Alors que le premier, en effet, épuisé au bout d'une minute quarante secondes, n'avait pu

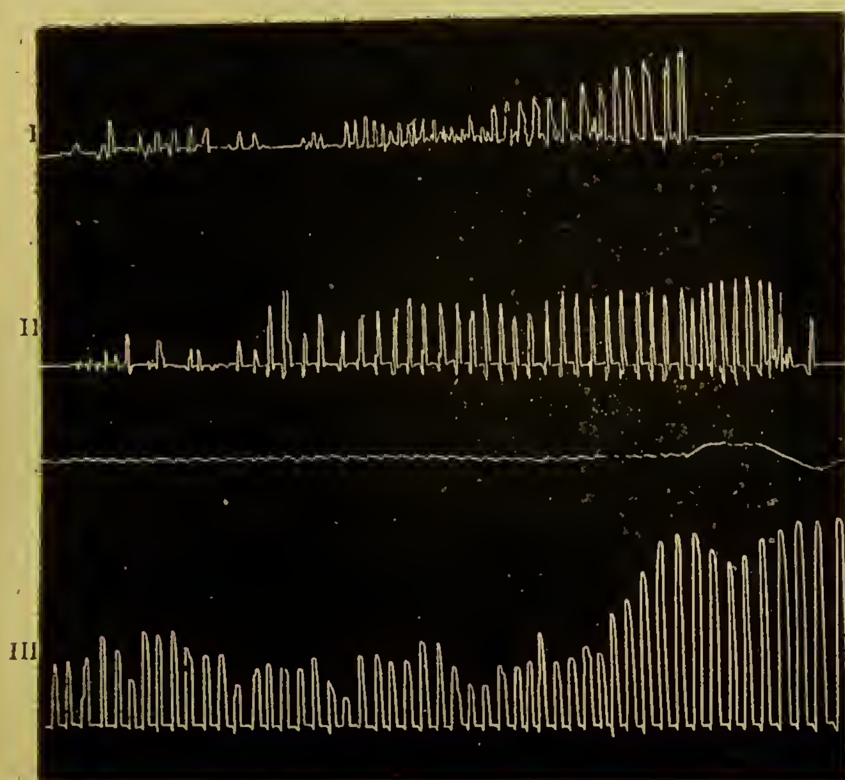


Fig. 11. — Tracé ergographique avec deux kilogrammes.
(Mêmes indications que pour la figure précédente.)

donner que 750 grammètres, le second, après le même laps de temps, en avait produit 1115 sans subir le même épuise-

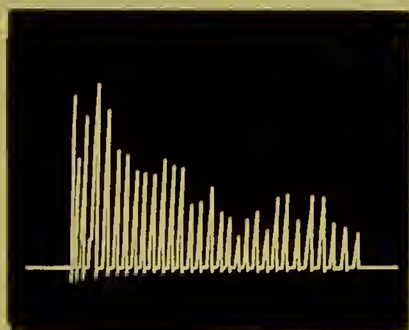


Fig. 12. — Tracé ergographique d'une addisonienne. 460 grammètres (médius ; poids : 2 kilogrammes).

ment. Avec un poids de 2 kilogrammes, le travail est pour ainsi dire nul chez l'addisonien, l'impuissance se produisant

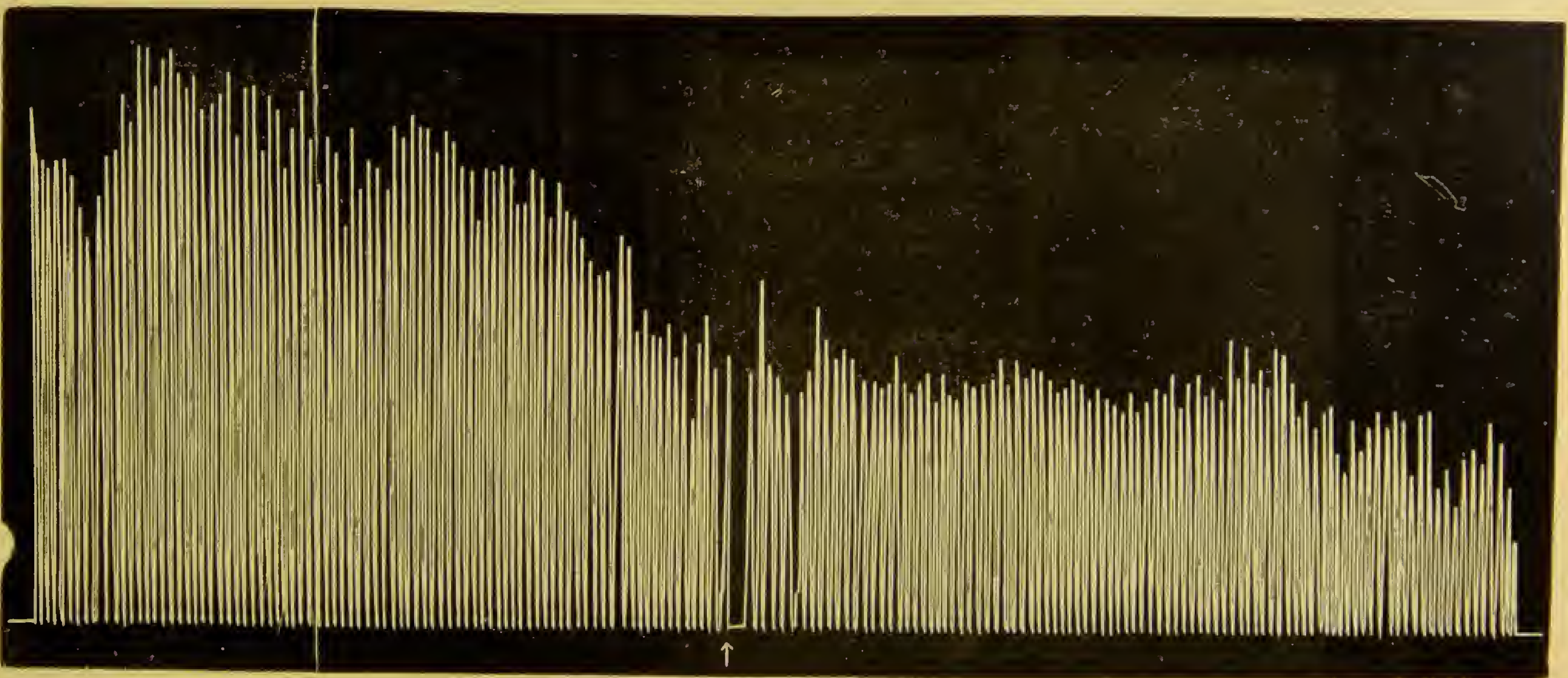


Fig. 13. — Tracé ergographique de la même maladie après un mois de traitement par ingestion de capsules surrénales 1 490 grammètres. L'appareil a été modifié, et l'index ne soulève plus qu'un poids de 1 kilogramme. Les tracés 13 et 14 ne sont donc pas rigoureusement comparables.

très rapidement, ainsi qu'on peut le voir dans le second tracé (fig. 11).

La malade suivante, dont l'observation a été très bien suivie par DUPAIGNE, nous avait été amenée par lui au laboratoire.

Les tracés ergographiques ont pu être pris pendant le cours du traitement opothérapique auquel elle fut soumise.

Il s'agissait d'une malade de 35 ans, sans lésions pulmo-

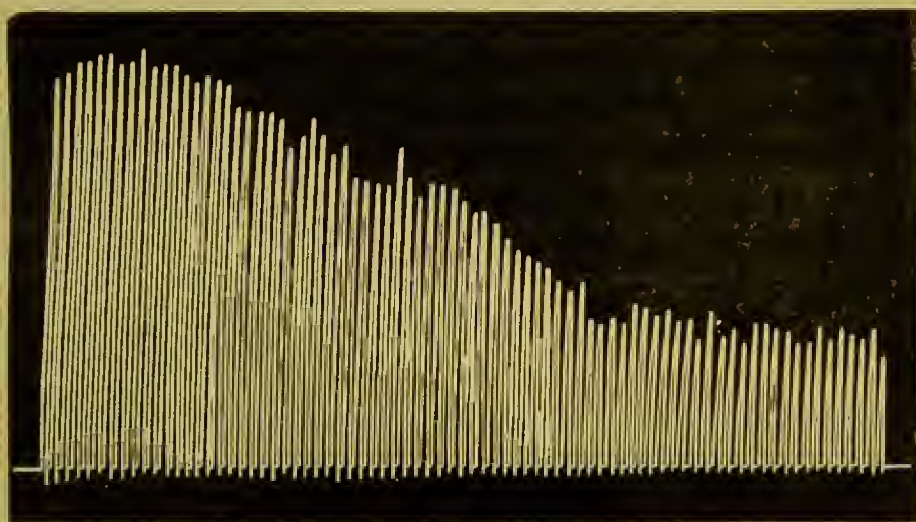


FIG. 14. — Tracé ergographique d'une personne normale. 3 940 grammètres (médius; poids : 2 kilogrammes).

naires caractérisées, très amaigrie, avec une pigmentation intense, non seulement des muqueuses mais de la peau, anorexie, vomissements, asthénie.

Le traitement opothérapique débuta par une dose de 80 centigrammes de tissu capsulaire frais (de veau) finement haché et fut portée à 3 grammes.

Le premier tracé fut pris le 26 février, soit après quarante jours de traitement, et a un moment où l'amélioration de l'état en général était à peine sensible. La malade, encore très faible, pouvait à peine monter l'escalier conduisant à la salle de l'ergographe.

On prend un tracé avec le médius soulevant un poids de

2 kilogrammes toutes les deux secondes. Après trente contractions représentant 460 grammètres, tout travail devient impossible, malgré la bonne volonté du sujet (fig. 12). Une jeune fille de 19 ans, plutôt frêle, travaillant au laboratoire, exécute dans les mêmes conditions un travail de 3 940 grammes sans être épuisée (fig 14).

Un mois après, le 27 mars, l'amélioration avait fait de notables progrès, et l'état général était devenu très satisfaisant. Revenue au laboratoire, et cette fois sans éprouver de fatigue, la malade a fourni (fig. 13) 4 490 grammètres en soulevant un poids de 1 kilogramme avec l'index, alors que le témoin donnait 4490 grammètres. Il faut tenir compte, il est vrai, dans la lecture du dernier tracé (fig. 13) de la substitution de l'index au medius, et de la diminution du poids tenseur, mais la quantité de travail effectué est toujours facile à calculer.

CHAPITRE VIII

Altération fonctionnelle des capsules surrénales.

Les médecins ont signalé incidemment les altérations des capsules surrénales aux cours des maladies infectieuses, mais sans attacher d'importance à ces lésions De même Roux et Yersin, en décrivant les altérations observées chez les cobayes intoxiqués par le bacille diphtéritique, disent que les capsules sont souvent congestionnées. Mais à cette époque, 1889, ces organes attiraient fort peu l'attention, et on se contentait d'une simple constatation.

Depuis 1893, guidés tous deux par des points de départ différents, nous fûmes conduits, Charrin et moi (11 à 14), à rechercher l'action des toxines pyocyaniques sur les capsules surrénales.

Quand on pratique l'autopsie d'un cobaye qui vient de

succomber à une infection pyocyanique aiguë, on remarque que ces glandes offrent un volume légèrement augmenté. — Mais, ce qui frappe davantage, c'est la teinte un peu foncée de la surface; c'est, principalement, la façon nette dont sont dessinés les capillaires qui rampent sur cette surface; ils sont remplis; la congestion est manifeste.

Si on sectionne suivant le grand diamètre, on note que les pigments normaux sont accentués.

De plus, si on sème le suc sur agar, habituellement on voit apparaître la pyocyanine, donc le bacille est présent. Les coupes, après durcissement, révèlent des altérations qui ne sont pas sans intérêt. — La zone centrale est gorgée de sang; les vaisseaux sont dilatés; quelquefois on décèle de véritables hémorragies. — En outre, les tubes, dans la partie qui touche à cette zone centrale, ont un diamètre élargi; les cellules contiennent des granulations teintées plus ou moins nombreuses.

A l'état sain, ces cellules, au milieu du tissu, sont privées de pigments. Dans ces conditions pathologiques, cette substance tend à se montrer.

Pettit (181), qui a étudié ces lésions sur le cobaye et sur l'anguille, signale surtout les altérations de la zone corticale, qui, d'après lui, serait plus gravement atteinte que la zone médullaire. Les cylindres corticaux, dit-il, sont bouleversés, leur capsule conjonctive est rompue en maints endroits, et on note, comme dans la zone médullaire, des hémorragies importantes. La plupart des cellules sont altérées, les noyaux offrent tous les signes de la dégénérescence, ils peuvent même faire défaut dans certains éléments. Sur des pièces traitées par l'acool, le protoplasma affecte la forme d'un réticulum d'aspect granuleux délimitant de larges mailles vacuolaires. On a l'impression d'un corps spongieux dont il ne resterait plus que le squelette.

Pour obtenir le maximum de destruction, il est nécessaire de produire une intoxication lente. Chez les animaux tués en

vingt-quatre heures par la toxine diphtéritique, on observe en outre des lésions intestinales déjà décrites, une hyperhémie intense des capsules, et une légère augmentation de volume, mais l'hypertrophie véritable ne se manifeste que chez les animaux ayant reçu plusieurs inoculations successives à des intervalles plus ou moins éloignés. Le maximum d'effet est obtenu en donnant de faibles doses de toxines peu virulentes, une ou deux fois par semaine pendant un mois, puis en augmentant soit la dose, soit la toxicité des dernières injections. Les poids suivants indiquent les résultats obtenus.

POIDS DU COBAYE.	POIDS DES DEUX CAPSULES SURRÉNALES		
	NORMALES.	Intoxication rapide.	Intoxication lente.
	gr.	gr.	gr. gr.
400 grammes.	0,20	0,35	0,80 0,85
500 —	0,23	0,04	1,45 1,15
600 —	0,30	0,52	1,81 0,93 1.25

Nos résultats diffèrent de ceux de Roger (199). Ce dernier, injectant le pneumobacille de Friedländer, indique que les capsules ne sont atteintes que dans les cas d'infections suraiguës, c'est-à-dire dans les cas où la survie ne dépasse pas vingt-quatre ou trente-six heures. Avec des cultures moins virulentes, dit-il, les animaux résistent, et après quelques jours de survie on n'observe pas de lésions capsulaires ; enfin, d'après Roger, les altérations sont surtout marquées dans les parties centrales, ce qui est en rapport, dit-il, avec leur richesse vasculaire, alors que Pettit trouve les lésions corticales prédominantes.

Par quel mécanisme cette hypertrophie se produit-elle? Dans une note, nous émettions l'hypothèse que les glandes surrénales, ayant pour fonction de détruire les poisons fournis normalement par l'organisme, peuvent être appelées, dans le cas d'infection, à réagir également contre les produits

solubles fournis par les microbes pathogènes, ou sécrétés même par l'organisme atteint sous une influence morbide.

La glande surrénale subissant un excès de travail, se congestionne, s'hypertrophie, se surmène en un mot, jusqu'au moment où elle s'épuise totalement.

Mais une autre hypothèse me paraît aujourd'hui plus probable, ou tout au moins s'appuye sur des faits plus précis au point de vue physiologique.

La congestion et l'hypertrophie se produisent sous l'influence du système nerveux, soit central (moelle) soit périphérique (ganglions lympathiques). Brown-Séquard (58) avait déjà constaté que les lésions de la moelle déterminent chez le lapin, et *surtout* chez le cobaye, une congestion considérable des capsules surrénales : si les animaux survivent quelques semaines, on trouve ces organes hypertrophiés. Vulpian (225), qui confirme ces observations, se demande si l'influence médullaire s'exerce directement sur les vaisseaux de la capsule, ou bien s'il y a d'abord une excitation des éléments anatomiques propres des capsules surrénales avec action réflexe vaso-dilatatrice portant sur les vaisseaux. Ajoutons enfin que Bouchard a trouvé dans un cas de myélite aiguë des hémorragies multiples et récentes dans les capsules.

Pilliet (188) signale également les traumatismes graves de l'estomac et du péritoine comme pouvant retentir sur le plexus solaire, et amener la congestion de la capsule avec un certain degré de pigmentation.

Nos essais d'irritation du plexus solaire du cobaye au moyen d'agents chimiques : perchlorure de fer, essence de térébenthine, etc., ont jusqu'ici échoué.

Quant aux hémisections de la moelle, nous n'avons pas encore conservé d'animaux assez longtemps pour observer l'hypertrophie, mais nous avons pu constater la congestion capsulaire chez un animal mort vingt-quatre heures après l'hémisection.

Nous avons parlé de la réaction caractéristique de la cap-

sule surrénale avec le perchlorure de fer. Or, si l'on verse une goutte de la solution ferrique sur la coupe d'une capsule très hypertrophiée, on ne voit plus se produire la coloration vert brunâtre signalée par Vulpian.

La congestion même de la capsule rend parfois cet examen difficile, il faut comparer avec une capsule saine, puis traiter ensuite les deux par l'addition d'une solution de carbonate de soude. Sur la capsule saine, on voit la teinte bleue virer au rouge, alors que cette réaction reste sans effet sur la glande malade.

En présence de ces altérations graves, il y avait lieu de chercher quelles altérations fonctionnelles présentaient ces organes. Il était impossible d'étudier l'influence de la fatigue, de la toxicité du sang, chez des animaux empoisonnés déjà expérimentalement; mais on pouvait rechercher ce que devenait le pouvoir toxique de l'extrait fourni par des capsules qui ne présentaient plus la réaction caractéristique.

Déjà Oliver et Schäfer avaient donné, sans insister, le tracé obtenu après l'injection d'une capsule surrénale d'addisonien : on ne voit sur le tracé aucune élévation de pression. La capsule était du reste presque totalement détruite. « *Microscopical examination showed complete caseation of the medulla and a sclerosed condition of the cortex.* »

Dubois, dans ses études sur la variation de toxicité générale des extraits capsulaires, signale la disparition de la toxicité, avec les capsules très altérées de cobayes diphtéritiques, et les variations en plus ou en moins de cette toxicité, quand les capsules ont subi des modifications cellulaires moins intenses.

Mais les variations de toxicité sont si grandes, quand on emploie la voie sous-cutanée et qu'on se contente d'observer la mort ou les phénomènes généraux graves, qu'il est difficile d'obtenir par cette méthode des résultats précis. Il suffit de voir les opinions contradictoires émises, les protocoles mêmes d'expériences si opposées, pour se rendre compte des difficultés rencontrées.

Au contraire, l'étude d'un seul phénomène facile à mesurer, à enregistrer, comme les variations de la pression sanguine, offre un procédé d'analyse beaucoup plus sûr et plus précis.

Nos expériences ont été faites sur des chiens de tailles différentes, et nous avons utilisé des capsules fraîches de chien, de cheval ou de cobaye, des capsules hyperhémiées et présentant une augmentation de poids et de volume variable, enfin des capsules hypertrophiées, ayant un poids triple et même quintuple de celui d'une capsule saine.

L'extrait était toujours obtenu de la même façon. Les capsules étaient broyées dans une très petite quantité de glycérine, puis on ajoutait une quantité donnée d'eau salée à 7 p. 1000 et on broyait avec le doigt sur un filtre en ouate. Dans les premières expériences, les proportions d'extraits et d'eau étaient variables; mais nous nous sommes attachés dans la suite à employer toujours les mêmes proportions de capsules, de glycérine et d'eau. 50 centimètres cubes du liquide renfermant 1 gramme de glycérine et 0^{gr}, 20 de capsule.

L'injection était poussée dans la veine saphène avec une vitesse constante de 1 centimètre cube par seconde.

Dans les premières recherches, les chiens étaient chloralisés, mais, dans la suite, nous obtenions à la fois l'anesthésie et l'incoagulabilité du sang par l'injection de peptone. La baisse de pression qui résulte de l'emploi de la peptone est même favorable. Elle permet d'éviter les congestions et les hémorragies pulmonaires ou cérébrales que l'on observe après l'injection d'extrait capsulaire chez les animaux à pression normale.

La pression était prise dans la carotide ou dans la crurale.

Expérience IV. — Chien de 5^{kg},270. Anesthésie par injection dans la veine de 1^{gr},25 de chloral en solution au dixième. Pression carotidienne. L'extrait est obtenu avec deux capsules d'un cobaye intoxiqué du poids de 500 grammes, ces deux capsules pesant 64 centigrammes. Hypertrophie plutôt faible, congestion intense. Pas de réaction avec le perchlorure de fer.

1° La pression, qui était de **12** centimètres de Hg, n'est pas modifiée par l'injection de 15 centigrammes.

2° Capsules de cobaye de 400 grammes. Congestion intense, hypertrophie, 0gr,40 en 8 centimètres cubes.

Pression avant, **10**; après injection totale, **10,6**.

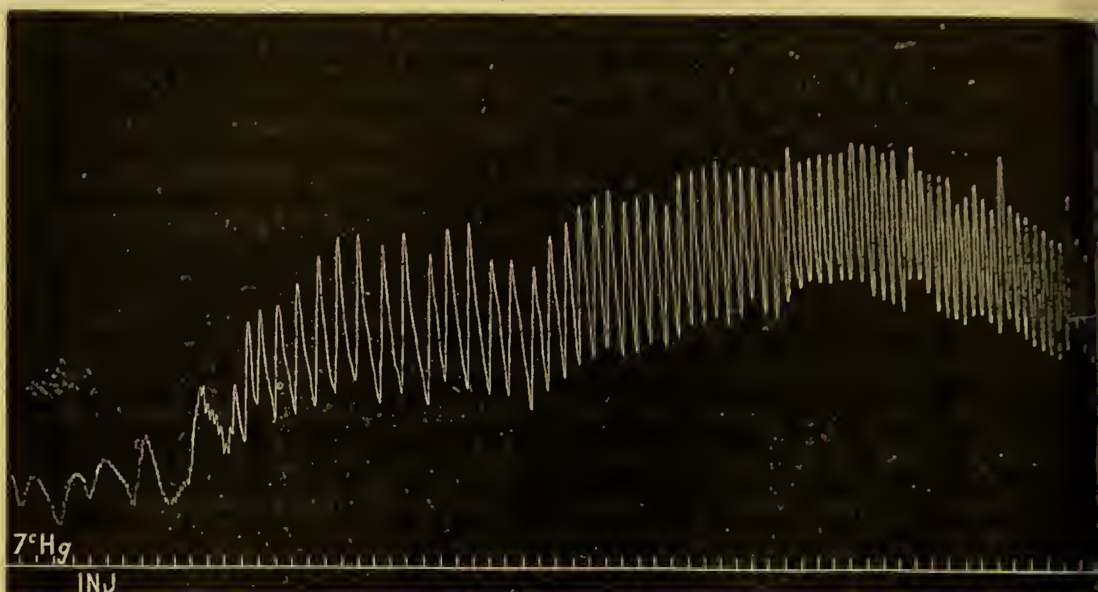


Fig. 15 (exp. VIII). — Injection de capsules saines (10 centigr. par kilogr.).

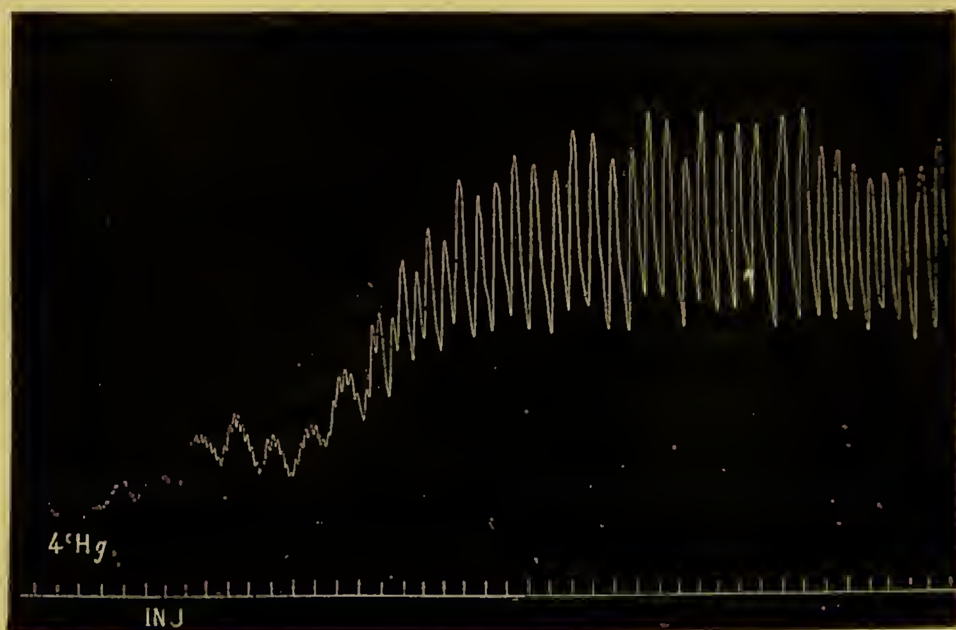


Fig. 16 (exp. VIII). — Injection de capsules hyperhémiées (7 centigr. par kil.).

3° Capsules saines d'un cobaye de 430 grammes pesant 0gr,30 diluées en 8 centimètres cubes.

Pression avant, **10,6**; après injection totale, **15**.

4° Capsule d'un cobaye malade, 630 grammes, pesant $1^{gr},810$ (poids triple), diluées en 10 centimètres cubes.

Pression avant, **8** ; après injection totale, **10**.

L'animal est très affaibli. A perdu beaucoup de sang.

5° Capsule d'un cobaye sain, 460 grammes, pesant 26 centigrammes en 10 centimètres cubes.

Pression avant, **7,6** ; après injection totale, **9,8**.

6° Injection de $0^{gr},05$ de pyrocatéchine.

Pression avant, **7** ; après, **9**.

Les trois dernières pressions ont certainement été prises sur un animal très affaibli par le chloral et les hémorragies, car une dose de 26 centigrammes de capsules saines donne toujours une élévation de pression considérable.

Expérience V. — Chien de $10^{kil},200$. Anesthésie par le chloral. L'injection d'extrait de capsule malade à la dose de 2 centigrammmes par

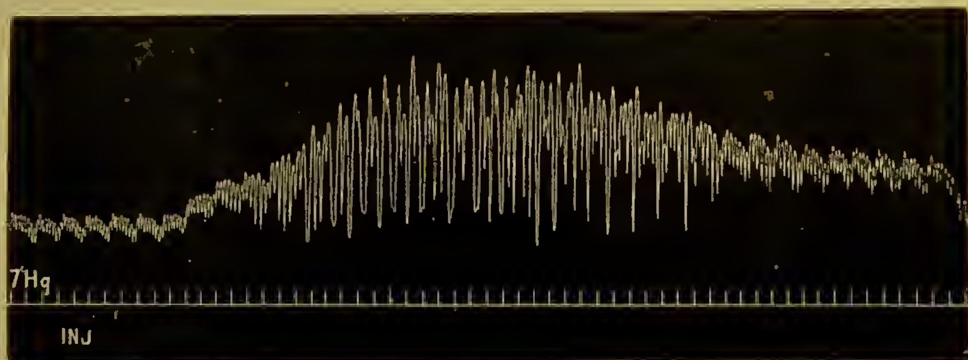


Fig. 17 (exp. IX). — Injection de capsules hypertrophiées (4 centigr. par kilogr.). Malgré l'hypertrophie très notable de capsules pesant $0^{gr},93$ chez un cobaye de 600 grammes, l'élévation de pression est très marquée, mais il faut noter la rapidité avec laquelle se fait le retour à la pression initiale.

kilogramme, donne lieu à une très faible élévation de pression, $1^{cm},8$, alors que la même dose d'extrait de capsule saine détermine une élévation de **4** centimètres.

Expérience VI. — Chien de 10 kilogrammes. Chloralisé.

Capsules de 4 cobayes tués en six heures par toxines diphtériques. Congestionnés sans hyperthrophie. Poids moyen par paire, $0^{gr},50$. Injection de $0^{gr},50$ en 10 centimètres cubes.

Pression avant l'injection, **14**; après, **19,5**.

Expérience VIII. — Chien de $5^{kg},650$. 1 gramme de peptone en 40 centimètres cubes. Mise à nu des uretères.

1° Capsules d'un chien sain de 14 kilogrammes. $1^{gr},70$ en 45 centimètres cubes d'eau.

Pression avant l'injection, **6,5**; après injection de 15 cent, cubes, **25**.

2° Capsules de 2 cobayes morts en huit ou dix heures, à peine hy-

Numéros des expériences.	Numéros des injections	Nature de l'injection.	Poids en centigr. par kilogr. de chien.	Pression. Avant.	Pression. Après.	Rythme en 10″. Avant.	Rythme en 10″. Après.
IV.....	1	C. hypertrophiées.	3	12	12	20	18
	2	C. hypertrophiées.	8	10	11	»	18
	3	C. saines.	5	11	15	18	10
	4	C. hypertrophiées.	8	12	13	»	»
	5	C. hypertrophiées.	36	8	10	»	»
	6	C. saines.	5	7,6	9,8	»	10
	7	Pyrocatéchine.	1	7	9	»	11
V......	8	C. hyperhémiées.	2	13	14,8	»	»
	9	»	2	14	15	»	»
	10	»	1,5	14	15	»	»
	11	C. saines.	2	13	17	15	13
VI.....	12	C. hyperhémiées.	2,5	14	17,5	13	8
	13	C. hyperhémiées.	3	14	19,5	15	9
VII....	14	C. de chien (saines).	6,5	4	18	»	»
	15	15cc solution physiol.[1]	»	4	8	»	»
	16	C. de chien (saines).	2,2	4,5	10	»	»
	17	Pyrocatéchine.	0,4	5	5,6	»	»
	18	Pyrocatéchine[2].	0,8	6	13	»	»
VIII ...	19	C. saines.	10	10	23	36	5
	20	C. saines.	10	6,5	25	31	5
	21	C. hyperhémiées.	7	7	20	30	7
IX.....	22	C. hypertrophiées.	4	11	16	31	8
X......	23	C. hypertrophiées.	1,3	18	20	15	15
	24	C. saines.	1,3	20	28	16	8
XIII. ..	25	Liquor v. capsulaire.	»	11	18	»	»
	26	Globules.	»	9	11,5	»	»
	26	Sérum, sang carotid.	»	7,5	8,5	»	»
	27	C. saines.	5	5	11	»	»
	28	C. de chien.	5	5	12	»	»
	29	C. de chien[3].	5	7	15	»	»
	30	C. de chien ch. à 121°.	5	7	12	»	»
	31	C. de chien ch. à 134°.	5	9	9	»	»
	32	Ext. sec de C. de chev.	»	10	17	»	»
XIV....	33	Sang v. capsulaire.	»	10	18	»	»
	34	Sang v. capsulaire.	»	10	17	»	»
	35	Sang carotid.	»	9	9,6	»	»
	36	Ext. sec de cheval.	1	9	16	»	»
XV[4]...	37	Ext. sec in jugulaire.	»	15	21	17	2
	38	Ext. sec in mésentér.	»	16	18	13	4
	39	Ext. sec in jugulaire.	»	11	19	14	2
	40	Ext. sec in mésentér.	»	10	»	13	3

1. Il restait dans la canule 0cc,5 environ de la solution capsulaire.
2. Convulsions généralisées.
3. Injection poussée dans le bout périphérique de l'artère crurale.
4. Chien refroidi à 30°.

perhémiées. Poids des 4 capsules 0gr,60; en 25 centimètres cubes d'eau.

Pression avant, **7**; après l'injection de 15 centimètres cubes, **20**.

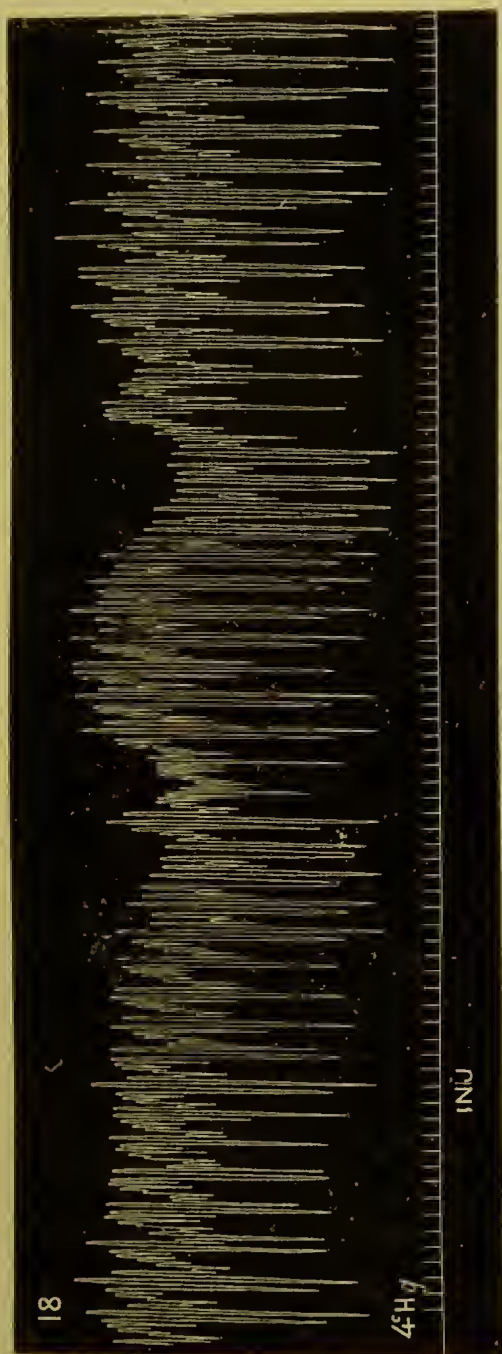


Fig. 18 (exp. X). — Injection de 1cgr,3 de capsules hypertrophiées par kilogramme. L'animal était à jeun depuis trois jours, 8 centigrammes de peptone par kilogramme ont suffi pour amener l'incoagulabilité sans faire tomber la pression. Réduction 1/2. Métronome = 2 secondes.

Expérience IX. — Chien de 10 kilogrammes, 2 grammes de peptone en 30 centimètres cubes.

Capsule d'un cobaye de 600 grammes ayant reçu quatre fois en un mois de la toxine diluée. Capsules hypertrophiées, 0gr,93; diluées en 38 centimètres cubes, injection de 15 centimètres cubes.

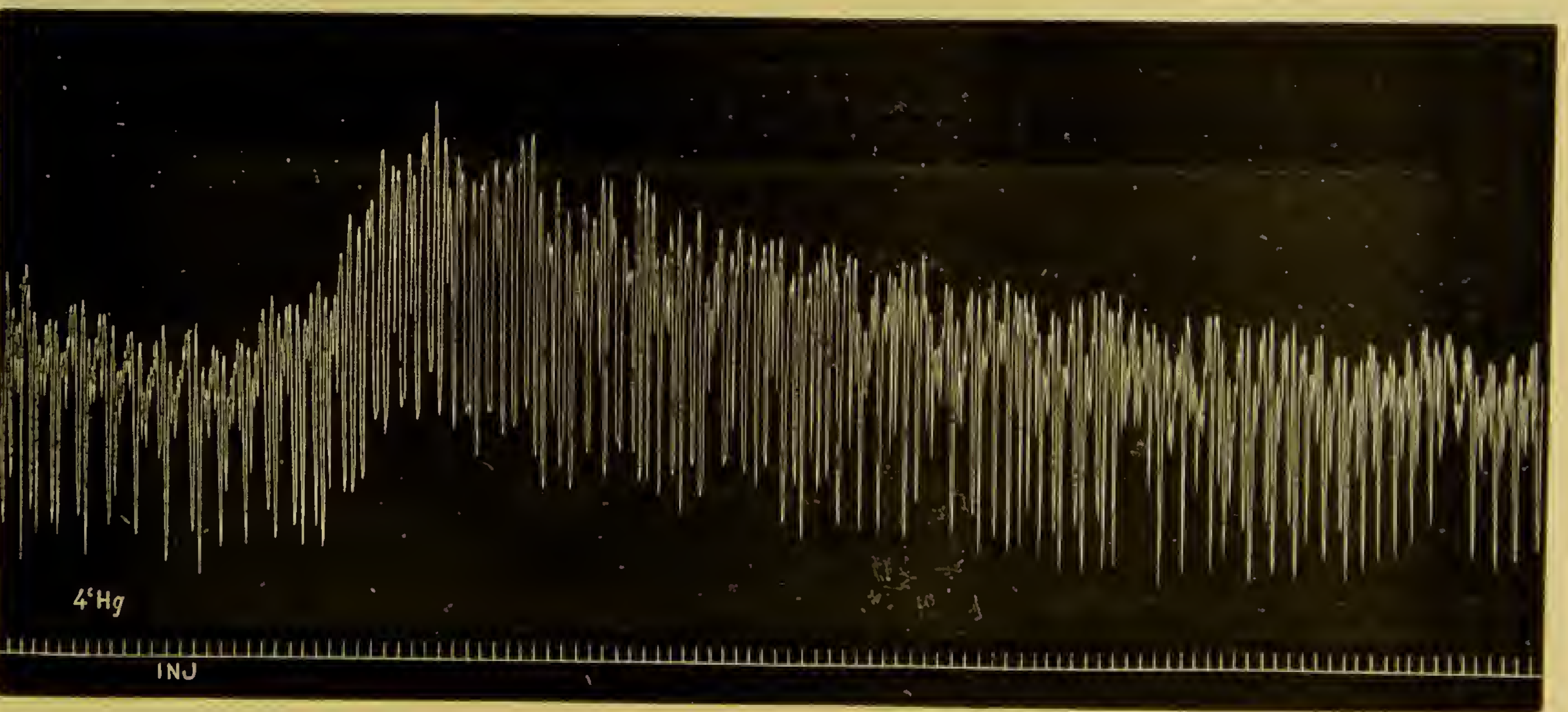


Fig. 19 (exp. X). — Injection, une demi-heure après la précédente, de la même dose de capsules saines.

Pression avant l'injection, **11**; après l'injection, **16**.

Cette élévation de pression ne se maintient que pendant 65 secondes.

EXPÉRIENCE X. — Chien de 15^{kg},300, à jeun depuis trois jours, 1^{gr},20 de peptone.

1° Injection de 20 centigrammes de capsules hypertrophiées (1^{gr},45) d'un cobaye de 540 grammes. Pas de réaction avec $FeCl$[1].

Pression avant l'injection, **18** ; après, **20**.

2° Injection de 20 centigrammes de capsules saines fournies par un cobaye de 480 grammes et pesant entières 23 centigrammes.

Pression avant l'injection, **20**; après, **28**.

En résumant ce tableau et en éliminant certaines expériences faites dans des conditions peu comparables, on voit que, si l'on divise le nombre total des centimètres indiquant l'excès de pression obtenue à la suite de l'injection d'extrait

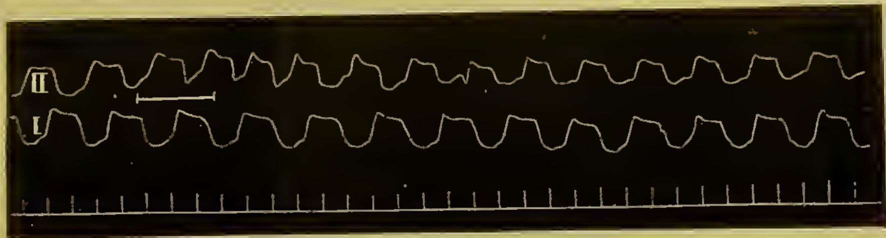


FIG. 20. — Tortue. Tracé volumétrique du cœur, un tube de verre en communication avec le tambour inscripteur traversant la carapace et communiquant avec la cavité thoracique.

I. Avant l'injection. — II. Après injection de capsules hypertrophiées. Le trait blanc indique le moment de l'injection. Réduction 1/2.

par le nombre des injections, on obtient les moyennes suivantes :

Capsules saines nos 3, 6, 11, 14, 16, 19, 20, 27, 36, 47[1]. $\frac{105}{10}$ = 10 cm. de Hg.

Capsules hyperhémiées nos 8, 9, 10, 12, 13, 21 . . $\frac{30}{6}$ = 5 cm. de Hg.

Capsules hypertrophiées nos 124, 5, 22, 23. . . . $\frac{13}{6}$ = 2,1 cm. de Hg.

Ajoutons encore que le chiffre moyen de centigrammes injectés par kilogramme d'animal est de 3^{cg},5 pour les capsules saines et congestionnées, alors qu'il dépasse 10 centigrammes pour les capsules hypertrophiées.

1. Le n° 47 non compris dans le tableau appartient à une expérience faite avec GLEY sur un chien curarisé; la pression a monté de 11 à 35 cm de Hg.

Expériences sur les animaux à sang froid.

Les recherches faites sur les animaux à sang froid con-

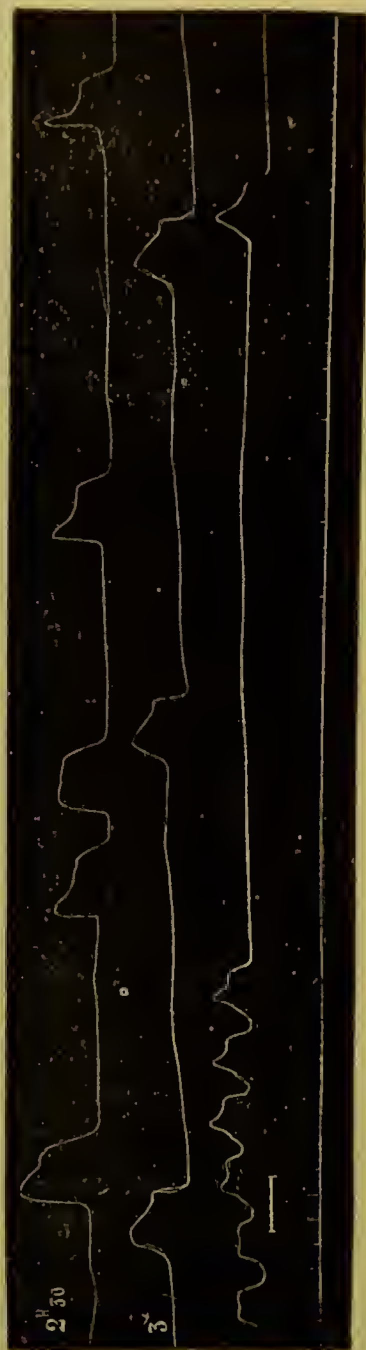


Fig. 21. — Même tortue. Une heure après l'injection de capsules hypertrophiées. Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule saine.

duisent aux mêmes conclusions. Nous nous contenterons de donner les résultats obtenus sur la tortue.

Expérience. — Tortue maintenue à la température du laboratoire, 15°. Le tracé volumétrique du cœur est pris en introduisant un tube de verre dans la cavité close formée par le péricarde et la carapace, l'injection poussée par la veine jugulaire.

1° Injection de 4 centigrammes d'extrait de capsules malades, aucune modification appréciable (fig. 19).

2° Injection de 1 centigramme d'extrait sec de capsule de cheval.

Le cœur fait encore trois contractions normales après l'injection, puis il s'arrête pendant 36 secondes en diastole et les contractions restent très espacées (fig. 20).

Deux heures et demie après l'injection, les pulsations sont encore excessivement rares.

De l'ensemble de ces expériences, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Les capsules surrénales simplement hyperhémiées, ou même ayant subi un commencement d'hypertrophie, renferment encore le principe actif qui détermine une augmentation dans la pression artérielle. Quelquefois même leur puissance active, nous ne disons pas toxique, peut être exagérée.

Les capsules hypertrophiées ayant un volume triple et quadruple des capsules normales ont perdu cette action tonique sur le système vasculaire.

Il existe une relation entre l'activité toxique de l'extrait glandulaire et l'intensité de la réaction colorante avec le perchlorure de fer.

CHAPITRE IX

Le sang efférent de la veine capsulaire.

Quand on opère l'ablation des capsules surrénales chez le chien, on constate fréquemment une hémorragie plus ou moins abondante, toujours constituée par du sang rutilant, ayant tous les caractères du sang artériel. Or, la disposition même du système vasculaire qui assure la circulation de la glande, montre que cette hémorragie est presque essentiel-

lement constituée par du sang efférent de la capsule. Les trois groupes d'artères qui se rendent à la capsule sont constitués par des vaisseaux de petits calibres, ayant, par suite, quand ils sont déchirés par la sonde cannelée ou des ciseaux peu coupants, une tendance à s'oblitérer spontanément.

Il résulte de cette disposition que, dans l'ablation de la capsule, il est inutile de poser des ligatures sur les artérioles, l'hémostase se faisant d'elle-même. L'ouverture de la veine ou de la capsule elle-même donne lieu, au contraire, à une hémorragie souvent gênante. Déjà Alezais et Arnaud (31) avaient signalé l'aspect rutilant du sang de la veine capsulaire, et l'absence dans ce sang des bandes d'absorption de l'hémoglobine réduite.

Chez le chien, la prise du sang sortant de la capsule surrénale est favorisée par les dispositions anatomiques. Une grosse veine venant des parois lombaires, passe devant la capsule qu'elle sépare en deux lobes et avec laquelle elle possède des connexions étroites. Cette veine précapsulaire reçoit en effet directement, par plusieurs ouvertures, le sang efférent de la capsule. Les recherches antérieures sur la structure du réseau vasculaire ont montré qu'il existe entre le système artériel et le système veineux un système lacunaire qui permet de se rendre compte du passage rapide du sang à travers la glande.

En posant une ligature sur la veine pariéto-capsulaire, à 2 centimètres environ du bord externe de la capsule, on arrête l'arrivée du sang veineux musculaire, et on peut introduire une canule en verre dans le segment compris entre la ligature et la capsule.

Le sang qui s'échappe par la canule présente presque les caractères du sang artériel.

Alezais et Arnaud, ayant constaté cette rutilance, considèrent qu'il est inutile de poser une ligature pour la partie comprise entre la capsule et la veine cave ou rénale.

Il est de fait que l'abouchement très oblique de la veine capsulaire dans la veine cave, et la présence d'un repli valvu-

laire que nous avons pu constater sur des préparations anatomiques, s'opposent en partie au reflux du sang de la grande circulation veineuse. Mais cette disposition est surtout marquée à droite; à gauche l'abouchement avec la veine rénale est beaucoup moins oblique. Nous n'avons pas retrouvé la disposition valvulaire vue à droite, et c'est précisément dans la veine capsulaire gauche, plus facile à aborder, que nous avons mis notre canule.

Enfin il suffit d'un obstacle à la circulation veineuse pour voir le sang refluer de la veine rénale ou de la veine cave dans la veine capsulaire. Il nous a donc paru plus prudent de placer une ligature à la sortie de la capsule.

Cette ligature n'est posée que lorsque la canule est en place et la circulation assurée ; le sang capsulaire se coagule facilement, et, si le cours du sang reste suspendu quelques instants, on se trouve très rapidement en présence d'un caillot.

GAZ DU SANG DANS LA VEINE CAPSULAIRE

Dans cette première série de recherches faites avec Chassevant (10), nous avons utilisé le chloralose comme agent anesthésique, mais cet hypnotique a un inconvénient. Étant très peu soluble, il faut injecter dans la veine des quantités de liquide considérables, surtout quand on prend des chiens du poids de 18 et de 25 kilogrammes, seuls animaux chez lesquels la mise en place de la canule intraveineuse est relativement facile. Mais, par contre, la pression se maintient beaucoup mieux qu'avec le chloral.

L'intérêt de nos recherches réside beaucoup plus dans les rapports trouvés que dans les chiffres absolus : la quantité d'eau injectée a donc peu d'importance, et l'on sait d'ailleurs que très rapidement la teneur du sang en eau revient à la normale.

J'ai du reste, en ce qui concerne spécialement le chloralose, recherché plus tard, quelle influence exerçait sur l'isotonie du sang une injection suffisante pour déterminer l'anesthésie.

Un chien de 20 kilogrammes reçoit 400 grammes d'eau salée à 7 p. 1000 renfermant 3 grammes de chloralose. On recueille du sang par le bout périphérique de la veine saphène. Quelques gouttes de ce sang sont versées dans des éprouvettes renfermant des solutions de NaCl titrées de 0,65 à 0,80 p. 100 suivant la méthode de HAMBURGER.

On agite et on laisse reposer les tubes vingt-quatre heures.

Le lendemain, on note le tube dans lequel l'hémoglobine cesse de diffuser au-dessus du dépôt globulaire.

	ARRÊT DE LA DIALYSE p. 100 DE NaCl.
Avant chloralose	0,70
Pendant l'injection	0,75
2 minutes après l'injection	0,75
10 minutes après l'injection	0,70

N'ayant pas à notre disposition de pompe à mercure pour l'extraction des gaz du sang, nous n'avons pu calculer les variations de l'acide carbonique et de l'azote, et il a fallu limiter cette étude à l'oxygène.

Les dosages d'oxygène étaient faits par le procédé de SCHUTZENBERGER (hydrosulfite de soude et indigo). Ces dosages sur le sang des veines capsulaires, ont du reste été poursuivis incidemment pendant une série de recherches sur la teneur en oxygène du sang d'animaux asphyxiés, chloralosés, intoxiqués par le nickel carbonyle, etc.

Le sang était recueilli, soit au moyen d'une seringue étanche, renfermant une quantité connue d'eau bouillie, soit à l'aide d'ampoules effilées aux deux bouts et pleines d'eau bouillie, et dont une des extrémités était introduite dans le tube de caoutchouc et communiquant avec le vaisseau. On attendait qu'une certaine quantité de sang fût sortie par l'autre extrémité pour retirer l'ampoule, les extrémités effilées étaient fermées à la cire, l'ampoule pesée, puis vidée dans l'appareil et plusieurs fois lavée à l'eau bouillie. Une seconde pesée de l'ampoule vide donnait le poids du sang. Simultanément, des prises de sang étaient faites dans la veine saphène, la veine crurale, la veine précapsulaire et l'artère carotide.

Dans une première expérience, le chien endormi par le chloralose avait reçu dans son système vasculaire près de

400 centimètres cubes de liquide injecté. Nous trouvons les chiffres moyens suivants :

POUR 100 CENTIMÈTRES CUBES DE SANG	
Veine saphène.	Veine précapsulaire.
6,53	9,39

Sur un second chien endormi par le chloral, nous avons obtenu les chiffres suivants. (Les chiffres, disposés sur la même ligne horizontale, se rapportent à une série de prises faites au même moment.)

POUR 100 CENTIMÈTRES CUBES DE SANG			
Veine saphène.	Veine crurale.	Veine précapsulaire.	Artère carotide.
13,07	»	20,68	21,79
»	10,17	17,43	»
»	8,73	15,98	»

Un troisième chien, de 16 kilogrammes, endormi par le chloroforme, a donné les chiffres suivants :

POUR 100 CENTIMÈTRES CUBES DE SANG		
Veine crurale.	Veine précapsulaire.	Artère carotide.
8	9	»
8,2	7	15

Mais cette expérience ne doit pas entrer en ligne de compte, le sang se coagulait très facilement dans l'intérieur même de la veine capsulaire, la circulation dans la glande était très faible, et nous avons dû renoncer à faire de nouveaux dosages du sang efférent de la capsule après la deuxième prise.

Les écarts considérables dans la teneur en oxygène du sang artériel, et du sang veineux observés par les auteurs, écarts qui varient de 11 à 21 pour le sang artériel, de 4 à 17 pour le sang veineux, nous indiquent qu'il faut se contenter de simples rapports.

Or, si nous négligeons la deuxième prise de l'expérience III, on voit qu'il existe une différence constante dans la teneur en oxygène du sang de la veine capsulaire et de celui du système veineux général.

Chez le premier chien, le rapport entre la quantité d'oxygène du sang de la veine saphène et celle du sang de la veine capsulaire est de : $\frac{\text{Veine saphène}}{\text{Veine capsulaire}} = \frac{100}{143}$.

Chez le second chien, il oscille entre 58 et 63 p. 100 :

$$\frac{\text{Veine crurale}}{\text{Veine capsulaire}} \; \frac{100}{170} \text{ et } \frac{100}{156}.$$

Cette richesse en oxygène du sang efférent de la capsule surrénale était à prévoir. On sait, en effet, que cet organe, qui se rattache au groupe des glandes défensives de l'organisme, chargées d'annihiler les substances toxiques qui se forment continuellement dans l'économie, doit posséder une activité constante, et par suite présenter constamment les phénomènes vasculaires observés dans les glandes à fonctions intermittentes, au moment où elles entrent en activité : une circulation intensive conservant, même dans la veine, son caractère artériel.

L'examen microscopique du sang de la veine précapsulaire ne nous a pas permis de reconnaître de différence appréciable avec le sang d'une veine quelconque. Le nombre des globules rouges, leur forme, la quantité des hématoblastes, les rapports entre le chiffre des hématies et celui des leucocytes ne diffèrent pas sensiblement des chiffres notés avec le sang d'une veine quelconque.

Nous nous contenterons de relever quelques chiffres pris par nous en utilisant la méthode de HAYEM et indiquant seulement le rapport entre les hématies et les leucocytes.

	NOMBRE des hématies.	RAPPORT des leucocytes aux hématies.
Sang. Veine saphène.	76	$\frac{1}{355}$
— Veine capsulaire. . . .	77	$\frac{1}{330}$
— Veine cave	73	$\frac{1}{345}$
— Veine sus-hépatique. .	64	$\frac{1}{440}$

ACTION PHYSIOLOGIQUE DU SANG DE LA VEINE GLANDULAIRE

Vulpian (224), dans sa Note de 1856, après avoir insisté sur les réactions caractéristiques que présente la substance médullaire de la capsule avec le perchlorure de fer, fait une remarque importante.

Il pense que la matière qui se montre ainsi dans la substance médullaire est entraînée dans le torrent circulatoire. « Chez le mouton, il y a une veine principale, une sorte de sinus qui parcourt toute la longueur de la substance médullaire et s'ouvre à une des extrémités de la capsule ; j'ai toujours vu la gouttelette de liquide sanguinolent qui sortait de l'orifice veineux produire avec le sesquichlorure de fer la réaction indiquée. »

« Ainsi serait prouvée pour la première fois, et d'une façon décisive, l'hypothèse qui regarde les capsule surrénales comme des glandes dites sanguines, c'est-à-dire versant directement dans le sang leur produit de sécrétion. »

Pfaundler (182), dans le même ordre d'idées, insiste sur la présence, dans le sang de la veine capsulaire, de fines granulations identiques à celles trouvées dans les cellules de la capsule, mais la démonstration physiologique n'avait pas été faite. Or, en 1895, Cybulski (76) signala en quelques lignes (tout au moins dans le texte allemand que nous avons eu sous les yeux) l'action du sang de la veine efférente. Il prit du sang défibriné provenant de la veine capsulaire et l'injecta aux doses suivantes maxima : 4 centimètres cubes aux lapins, 12 centimètres cubes aux chats et 30 centimètres cubes aux chiens et vit chaque fois la pression s'élever et le pouls se ralentir, comme après l'injection d'extrait capsulaire.

Les résultats de nos recherches viennent confirmer ceux de Cybulski, ainsi que les idées émises par Vulpian.

Expérience XIII. — Chien noir de 4 kilogrammes à jeun depuis deux jours. Injection rapide de 0,50 de peptone, en 18 centimètres cubes d'eau salée.

On avait recueilli la veille 30 grammes de sang de la veine capsulaire d'un chien peptonisé, de 7 kilogrammes, également à jeun depuis trois jours.

Ce sang incoagulable avait été centrifugé et décanté.

1° Injection de 8 centimètres cubes de plasma dilué avec 10 centimètres cubes d'eau salée.

Pression avant l'injection, **10,6**; après, **18**.

2° Injection de 9 centimètres cubes des globules centrifugés dilués avec 9 centimètres cubes d'eau salée.

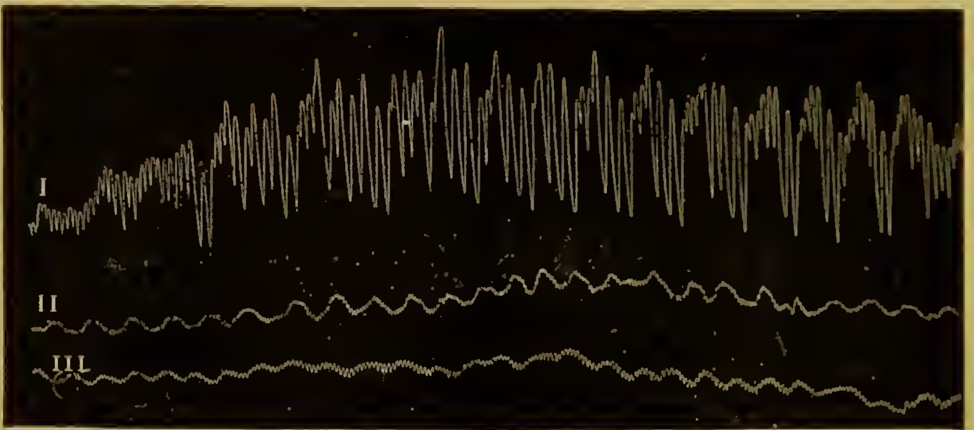


Fig. 22. — Injection intraveineuse du sang de la veine capsulaire.

I. Injection de 8 cm. cubes de plasma de sang de la veine capsulaire dilué dans 10 centimètres cubes d'eau salée. La pression passe de 10,6 à 18 cm. de Hg. — II. Injection de 9 centimètres cubes des globules centrifuges provenant du même sang. Pression 9-11.5. — III. Injection de sérum normal P. 7,5-8,5. Réduction 1/2.

Pression avant l'injection, **9**; après, **11,5**.

3° Injection de 10 centimètres cubes de sérum d'un chien norm dilué en 10 centimètres cubes d'eau salée.

Pression avant l'injection, **7,5** ; après, **8,5**.

4° Injection de 20 centigrammes de capsule de cobaye.

Pression avant l'injection, **5** ; après, **11**.

5° Injection de 90 centigrammes de capsule de chien.

Pression avant l'injection, **5** ; après, **12**.

6° Injection de la même dose, mais par le bout périphérique de l'artère crurale, sans ligature de l'artère et à l'aide d'une fine aiguille de Pravaz. L'injection, par suite de la résistance de l'aiguille, est faite beaucoup plus lentement que les injections ordinaires: deux secondes par centimètre cube au lieu d'une seconde. On ne peut donc insister sur le retard observé dans l'élévation de pression. Le passage

de l'extrait à travers tout l'appareil circulatoire ne paraît pas avoir modifié son action.

Pression avant l'injection, **7**; après, **15**.

7° Injection de 15 centimètres cubes de la même solution, est placé dans un ballon Pasteur à l'autoclave. Le ballon est laissé vingt minutes, dont six minutes à une température de 121°.

Le liquide filtré, devenu limpide, est injecté.

Pression avant l'injection, **7**; après, **12** (fig. 7, p. 87).

8° Injection. Même condition, mais la température est maintenue pendant six minutes à 134°.

Pression avant l'injection, **9**; après, **9**.

9° Injection. Expériences simplement de contrôle. On injecte de l'extrait sec de cheval bouilli dans l'eau salée et filtrée. 10 centimètres cubes de la solution.

Pression avant l'injection, **10**; après, **17**.

Au lieu d'employer du sang défibriné, nous avons utilisé du sang rendu incoagulable par la peptone.

Nous avons pu ainsi injecter successivement non le sérum, mais le plasma seul sans les globules, et, d'autre part, le dépôt globulaire.

On voit qu'une injection de 8 centimètres cubes de plasma suffit pour déterminer chez l'animal une élévation de pression très notable, 8 centimètres de Hg. Au contraire, l'injection de la même quantité de globules centrifugés n'a donné lieu qu'à une élévation de pression insignifiante, $2^{cm},5$, et il y a lieu de supposer que cette élévation est due au sérum retenu en quantité appréciable avec les globules.

Expérience. — Chien de 42 kilogrammes.

Reçoit 30 centigrammes de morphine, chloroforme. Canule disposée dans la veine capsulaire après injection de 10 grammes de peptone dans 100 grammes d'eau salée par la jugulaire.

Le sang de la veine capsulaire tombe goutte à goutte dans un ballon; il est beaucoup plus rouge que le sang de la jugulaire. La pression étant très basse, **7** dans la carotide, l'écoulement se fait lentement : 62 gouttes par minute, environ 5 centimètres cubes.

On y recueille en quinze minutes 50 centimètres cubes de sang capsulaire. Ces 50 centimètres cubes sont étendus de deux fois leur volume d'eau salée.

1° Injection dans la jugulaire de 60 centimètres cubes du mélange.

Pression avant l'injection, **7**; après l'injection, **10**.

L'injection dure trente secondes; c'est seulement vingt-cinq minutes après la fin de l'injection que l'on observe les grandes oscillations de pression avec ralentissement marqué. Les mouvements respiratoires sont à la fois plus intenses et plus fréquents; puis, au bout d'une minute, le pouls s'accélère et reprend son rythme en même temps que la pression baisse, tout en restant supérieure à celle avant l'injection.

2° Injection identique, 60 centimètres cubes.

Pression avant l'injection, **8** ; après l'injection, **11**.

Mais le rythme reste accéléré, les grands mouvements respiratoires ne se produisent qu'une minute après l'injection et pendant vingt secondes seulement.

3° Injection de sang carotidien dilué au tiers, 60 centimètres.

Aucune modification dans le tracé, sauf une descente brusque de 2 centimètres pendant l'injection.

4° Injection de sang capsulaire pur 60 centimètres cubes en dix-sept secondes, légère élévation de pression de 1,5.

5° Injection d'extrait sec capsulaire de cheval, 6 centigrammes.

Avant l'injection, **8** ; après l'injection, **16**.

Mais contrairement aux expériences précédentes, le rythme n'est que très faiblement ralenti. Les résultats sont identiques à ceux signalés par Olivier et Schäfer, Scymonovicz, Velich, sur les animaux atropinisés.

Nous n'avons pas malheureusement à ce moment songé à vérifier l'intégrité des nerfs pneumogastriques.

Expérience XL. — Chien de 10 kilogrammes.

Extirpation des deux capsules surrénales terminée à 11 heures.

A 9 heures du soir, l'animal est très affaibli : on observe de la paresse du train postérieur, la respiration est dyspnéique.

Injection de 10 centimètres cubes de plasma centrifugé du sang de la veine capsulaire du chien cité dans l'expérience précédente.

Immédiatement après l'injection, le cœur bat plus énergiquement, la respiration est plus régulière, l'animal se tient debout sur ses pattes, mais l'effet est passager : il s'affaisse bientôt, se couche et on le trouve mort le lendemain matin à 9 heures.

L'injection de 10 centimètres cubes de sang capsulaire a produit un effet très net sur le cœur et la pression, mais cet effet a été très passager, et finalement l'animal est mort dans le délai ordinaire des dix-sept à dix-huit heures. Il était facile de prévoir ce résultat, en étudiant l'action de l'extrait capsulaire ou du sang capsulaire sur la circulation.

L'élévation de pression observée après l'injection d'extrait capsulaire ne s'est jamais maintenue plus de quatre minutes

chez les mammifères, quelle que soit la dose injectée, et nous avons souvent employé des doses hypermaximales. Nous avons insisté précédemment sur cette suppression rapide de l'effet tonique de l'extrait capsulaire. Il en est de même quand on injecte du sang capsulaire, et pour obtenir un effet sinon curatif, au moins supplétif, il faudrait maintenir une injection constante. Même en procédant ainsi, nous ne croyons pas que le sang capsulaire pourrait suppléer au fonctionnement de l'organe. Nos expériences antérieures sur la toxicité du sang des animaux acapsulés : grenouilles, cobayes, chiens, nous permettent d'affirmer que les capsules n'ont pas seulement pour fonction de verser dans le sang une substance capable de maintenir le *tonus* des vaisseaux, mais qu'elles ont encore pour objet de s'opposer, par un procédé inconnu, à l'accumulation dans le sang de substances toxiques paralysantes.

QUANTITÉ DE SANG PASSANT PAR LES CAPSULES SURRÉNALES

Un des arguments invoqués jadis contre l'utilité des capsules surrénales, en tant surtout qu'organes dépurateurs, était leur peu de volume. Nous savons aujourd'hui que cet argument n'a aucune valeur; il est néanmoins intéressant de chercher à savoir quelle est la valeur de l'irrigation surrénale, quelle quantité de sang capsulaire est déversée continuellement dans la circulation générale, et enfin en combien de temps peut-on supposer que la totalité du sang a passé par les capsules?

Le problème est en réalité assez difficile à résoudre, et les chiffres que nous donnerons, bien qu'établis sur des données expérimentales, restent approximatifs.

Par suite même de la dissémination du système artériel arrivant à la capsule, il est assez difficile de poser les ligatures veineuses sans s'exposer à léser quelques artérioles. En outre,

il faut tenir compte de l'obstacle opposé au cours du sang, par la canule, toujours assez petite, placée dans la veine. Quoi qu'il en soit, nous essaierons de donner quelques chiffres.

Nos premiers calculs ont été faits, au moment des dosages des gaz du sang de la veine efférente, sur des animaux chloralisés. La pression était presque normale, mais le sang facilement coagulable. Nous avons obtenu ainsi quelques chiffres.

Chien de 18 kilogrammes. Pression carotidienne : 16 cm. de Hg.
Débit par minute : 6

Chien de 16 kilogrammes. Pression carotidienne : 14.
Débit par minute : 8

Les calculs de la seconde série ont été faits sur des chiens peptonisés, par conséquent à pression faible, 7 à 8 centimètres de Hg. Mais nous avons fait quelques numérations pendant les élévations de pression déterminées, soit par l'injection d'extrait capsulaire, soit par l'injection de spartéine.

		Débit par min. en cc.	Pression carotidienne en cm. de Hg
Chien de 20 kil.	après 10 gr. de peptone . . .	3	7
	après injection d'extrait capsulaire.	7	14
	après injection de spartéine .	5	10
Chien de 42 kil.	après 10 gr. de peptone . . .	5	8
	après injection de sang capsulaire	7	11
	après injection d'extrait capsulaire	10	16

En ne tenant compte que des chiffres recueillis au moment où la pression était équivalente à la pression d'un chien normal (14 à 16) nous trouvons les débits suivants par heure : 360, 420, 480, 600 centimètres cubes.

Mais nous pensons, d'après les raisons signalées plus haut, que tous ces chiffres doivent être légèrement majorés,

et portés sans exagération à 400, 500, 700, soit pour les deux capsules 800, 1 000, 1 400; or, en admettant que le volume total du sang est le $\frac{1}{13}$ du poids du corps, on voit que la totalité du sang *peut* passer dans les capsules dans l'espace de temps suivant :

Chien de 16 kilogrammes :	1200 grammes de sang.	. .	1 h. 12.
— 18 —	1400 —	— . . .	1 h. 45.
— 20 —	1500 —	— . . .	1 h. 40.
— 42 —	3200 —	— . . .	2 h. 10.

Enfin, rappelons que les quantités de sang capsulaire déversées par minute dans le sang suffisent à maintenir la tension sanguine, puisque ce débit ne descend normalement pas au-dessous de 10 centimètres cubes par minute et que nous avons vu 8 centimètres de plasma centrifugé injectés en quinze secondes, faire passer la pression de 10,6 à 18 pendant plus de deux minutes.

Les recherches faites pour retrouver dans le sang capsulaire la réaction colorante caractéristique de la substance médullaire de la capsule ne nous ont pas donné jusqu'ici des résultats assez nets pour que nous insistions sur ce point.

Conclusions.

Les physiologistes qui s'étaient occupés avant nous de la fonction des capsules surrénales avaient toujours porté leurs recherches sur les mammifères. Les premiers, nous avons étudié la physiologie de ces organes chez les animaux à sang froid.

Les corps surrénaux de la grenouille, décrits par Ecker, sont unis très intimement aux reins : leurs vaisseaux sont communs avec ces organes, on ne peut songer à l'extirpation, mais on réussit à les cautériser sans altérer la fonction rénale. La cautérisation d'une seule capsule n'amène aucun

trouble appréciable chez l'animal, la destruction de deux capsules entraîne la mort à brève échéance, trois à quatre jours au plus, suivant la température.

Mais par quel mécanisme la mort se produit-elle?

D'après nos recherches, il s'agit d'une véritable auto-intoxication, l'animal fabriquant des poisons qui sont détruits ou transformés soit dans l'intérieur de la glande, soit par une substance issue de la glande et déversée dans le sang.

Étudiant de plus près le phénomène de l'intoxication, nous sommes arrivés à des conclusions plus précises.

Les capsules surrénales sont des glandes vasculaires sanguines dont l'importance fonctionnelle est manifeste. Leur destruction totale amène fatalement et rapidement la mort. Ce sont des organes chargés de modifier, neutraliser ou détruire des poisons fabriqués sans doute au cours du travail musculaire et qui s'accumulent dans l'organisme après la destruction des glandes surrénales. Elles produisent en outre une substance dont l'action s'exerce particulièrement sur l'appareil circulatoire.

L'expérience classique de Claude Bernard sur la grenouille curarisée a pu être répétée par nous avec le sang des animaux acapsulés.

Quant au lieu de formation des produits toxiques que doivent détruire les capsules surrénales, nous pensons qu'il se trouve dans les muscles, attendu que l'extrait alcoolique de muscle est très toxique pour les grenouilles acapsulées et que ces animaux ne résistent pas à la fatigue, fait bien observé depuis par Albanese et par Abelous.

Les mêmes recherches ont été poursuivies sur les mammifères : lapins, cobayes et chiens : la destruction d'une seule capsule surrénale n'est pas mortelle ; la destruction des deux capsules, au contraire, amène rapidement la mort de l'animal, avec tous les phénomènes décrits par Brown-Séquard : paralysie du train postérieur, puis des muscles respirateurs.

Cette paralysie porte, d'après nos études, sur les plaques terminales motrices : c'est du moins ce que les recherches faites avec le sang des animaux morts à la suite de l'ablation des capsules tendent à établir. Au moment de la mort, et même un peu avant, l'excitation du sciatique et du phrénique ne produit aucun effet, alors que les muscles ont conservé, en partie, leur excitabilité. Le sang de ces animaux, injecté à des grenouilles, détermine des phénomènes analogues à ceux de la curarisation.

Chez le chien, la mort arrive dix-sept heures en moyenne après l'extirpation de la seconde capsule. Il suffit de laisser un *onzième* du poids total pour observer la survie.

L'existence de capsules accessoires permet également la survie.

Guidé par les conceptions nouvelles sur le rôle antitoxique de certaines glandes et par nos résultats exposés plus haut, nous avons avec Charrin institué des expériences destinées à établir un parallèle entre le rôle de ces organes et celui du foie au point de vue de cette protection antitoxique, rôle mis en évidence dès 1874 pour l'organe biliaire.

Procédant à la façon de Schiff, nous avons recueilli des poids égaux de capsules surrénales, de glande hépatique, de tissu rénal, musculaire, etc. Ces divers tissus, finement pulvérisés aussitôt après la mort, ont été mis en digestion pendant vingt-quatre à quarante-huit heures au contact de volumes égaux d'une solution de nicotine; ces volumes ont oscillé de 20 à 30 centimètres cubes pour 4 à 9 grammes de viscères; le titre de ces solutions a été de 0,5, 1, 1,5, 2 p. 1 000. Ces mélanges agités, brassés, ont été filtrés sur ouate et injectés sous la peau ou dans le péritoine, suivant les séries, de nombreux cobayes.

Des résultats déduits d'expériences qui ont porté sur quarante animaux, on peut conclure que les capsules surrénales atténuent autant que le foie les propriétés nocives de la

nicotine, peut-être plus que le rein, à coup sûr d'une manière plus marquée que les muscles.

Dans une série d'expériences poursuivies pour étudier la résistance des animaux monocapsulés aux toxines, nous avons constaté avec étonnement que ces animaux présentaient une résistance légèrement supérieure à celle des animaux normaux.

L'extrait de capsule surrénale injecté dans la circulation détermine une élévation de pression considérable et passagère, la substance active agissant non pas sur les centres nerveux centraux (Cybulski), mais sur l'appareil circulatoire : cœur et vaisseaux (Oliver et Schäfer, Velich), ganglions nerveux (Gottlieb). L'action périphérique est pour nous évidente, sans qu'il nous soit possible de prendre parti pour les partisans de la théorie musculaire ou pour ceux de la théorie ganglionnaire.

L'action de la substance active (sphygmogénine de Frænkel) disparaît très rapidement dans l'organisme des animaux à sang chaud, lentement chez les animaux à sang froid. Mais il suffit de modifier l'activité des échanges chimiques pour amener des changements analogues dans la durée de l'action.

Chez les mammifères refroidis ou simplement curarisés, l'élévation de pressions et le ralentissement du cœur persistent dix à quinze minutes au lieu de quatre minutes, durée maxima observée dans les conditions ordinaires. Chez les tortues chauffées, l'effet cardiaque disparaît en vingt minutes alors que chez l'animal à la température normale il persiste plusieurs heures.

Cette substance active ne saurait être identifiée avec la pyrocatéchine. Elle est beaucoup plus active que cette dernière. Deux dixièmes de milligramme d'extrait sec de substance médullaire de capsule surrénale, par kilogramme d'animal, sont suffisants pour donner lieu à une élévation

très nette de pression, alors qu'une dose triple ou quadruple de pyrocatéchine reste sans effet.

L'extrait aqueux de capsule surrénale peut être porté pendant six minutes à une température de 121° sans perdre son efficacité, ni sa solubilité dans l'eau, mais il devient inactif avec une température de 131°.

L'injection dans la veine mésentérique agit comme l'injection poussée dans une veine de la circulation générale, il en est de même de l'injection faite par le bout périphérique d'une artère.

L'extrait capsulaire ne paraît pas pouvoir suppléer la fonction capsulaire. Les injections faites aux animaux acapsulés n'ont jamais permis de conserver les sujets : on constate simplement une amélioration passagère.

Le traitement des malades addisoniens par l'injection d'extrait capsulaire ou par l'ingestion de glande n'a pas donné jusqu'ici, malgré quelques observations favorables signalées soit par nous, soit par les cliniciens, des résultats suffisamment nets pour permettre une conclusion.

La glande surrénale reçoit une quantité de sang considérable par plusieurs artères. Ce sang s'échappe par un tronc veineux qui, chez le chien, présente des dispositions anatomiques spéciales permettant de le recueillir isolé. Ce sang est rutilant ; il offre les caractères du sang artériel. Le dosage de l'oxygène contenu dans ce sang, fait simultanément avec celui du sang des veines, du système général et des artères, permet de prouver ces caractères. S'il est moins oxygéné que le sang de la carotide, le sang de la veine capsulaire est beaucoup plus riche en oxygène que le sang des autres veines. En représentant par 100 le chiffre d'oxygène du sang artériel, on trouve, en effet, environ 50 pour la saphène et 80 à 90 pour la veine capsulaire. Les capsules surrénales rentrent donc dans la voie générale des glandes à fonctions

permanentes qui reçoivent un excès considérable de sang artériel.

Cybulsky avait signalé les augmentations de pression artérielle obtenues par l'injection du sang défibriné de la veine capsulaire. Nous avons confirmé ce fait, en montrant avec du sang peptonisé et centrifugé que le liquor seul est actif, le dépôt globulaire ne produisant aucun effet. Enfin le sang, comme l'extrait aqueux de capsule, chauffé à 120° pendant dix minutes, conserve encore ses propriétés, et il faut atteindre 134° pour supprimer cette action.

Les injections de cultures virulentes, ou de toxines des bacilles pyocyanique et diphtéritique déterminent des lésions graves des capsules surrénales : souvent même ces organes paraissent seuls touchés.

Si l'intoxication entraîne rapidement la mort, les capsules sont simplement hyperhémiées, mais, si l'on détermine une intoxication chronique, par l'emploi de faibles doses de toxines à intervalles plus ou moins éloignés, on obtient une hypertrophie considérable, $1^{gr},80$ pour un cobaye de 500 grammes au lieu de $0^{gr},30$, poids moyen des deux capsules normales.

Ces capsules ne présentent plus la réaction caractéristique du tissu capsulaire (coloration vert foncé avec le perchlorure de fer), injectées sous forme d'extrait aqueux dans la circulation veineuse, elles ne produisent plus l'augmentation de pression que l'on obtient avec l'extrait de capsules normales.

Au début de l'intoxication, au contraire, pendant la période d'hyperactivité, on note quelquefois une exagération de l'action tonique de l'extrait sur la pression.

La disparition de la réaction colorante avec $Fe\,Cl^3$ coïncide avec la perte d'activité de l'extrait. Mais nous avons insisté cependant sur la non-identité de la sphygmogénine avec la pyrocatéchine.

Malgré notre attention portée sur ce point, nous n'avons jamais, ou presque jamais, constaté de troubles dans la pigmentation chez nos animaux en cours d'observation. Les rares modifications observées, soit sur les muqueuses, soit sur les poils, étaient si peu caractérisées, se différenciaient si peu de celles que nous avons trouvées chez des animaux non opérés, que nous ne pouvons nous arrêter sur ces faits accidentels.

Dans le cours de nos recherches sur les capsules surrénales, nous avons eu l'occasion d'examiner un certain nombre d'addisoniens. Chez ces malades comme chez les animaux acapsulés d'Albanese et d'Abelous, les tracés de la fatigue pris avec l'ergographe de Mosso sont si caractéristiques qu'ils peuvent être utilisés comme élément de diagnostic dans les cas de mélanodermie suspects. Mais nous n'avons pas voulu dans ce travail de physiologie pure aborder la question de la pathogénie de la maladie d'Addison, question que nous avons déjà traitée dans des articles spéciaux : (Article *Addison* du Dictionnaire de Physiologie, et *Opothérapie surrénale* in *Presse médicale* du 19 sept. 1896).

BIBLIOGRAPHIE[1]

ABRÉVIATIONS

Archives de Physiologie normale et pathologique (Paris)	*A. d. P*
Archives italiennes de Biologie (Turin)	*A. i. B.*
Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie (Leipzig)	*A. P. P.*
Archiv für Anatomie und Physiologie (Berlin)	*A. A. P.*
Comptes rendus hebdomadaires des séances et mémoires de la Société de Biologie de Paris	*B. B.*
Centralblatt für Physiologie (Leipzig et Vienne)	*C. P.*
Comptes rendus hebdomadaires des séances de l'Académie des Sciences de Paris	*C R.*
Journal of Physiology (Cambridge)	*J. P.*
Sitzungsberichte der k. Ak. der Wissensch. Wien	*Ac. W.*
Dissertation inaugurale ou *thèse de Doctorat*	*D.*
Capsules surrénales	C. S.
Nebennieren	N.
Suprarenales Bodies	S. B.

1 à 9. — Abelous et Langlois.

1. + *Note sur la fonction des C. S. chez la grenouille.* B. B., p. 292, 1891.
2. + *La mort de la grenouille après destruction des C. S.* B. B., p. 835, 1891.
3. + *Sur les fonctions des C. S. chez la grenouille.* A. d. P., p. 269, 1892.
4. + *Fonctions des C. S. chez les cobayes.* A. d. P., p. 465, 1892.
5. + *La fatigue chez les Addisoniens.* A. d. P., p. 721, 1892.
6. + *Action toxique du sang des mammifères après destruction des C. S.* B. B., p. 165, 1892.
7. + *Destruction des C. S. chez le cobaye.* B. B., p. 388, 1892.
8. + *Toxicité de l'extrait alcoolique du muscle de gr. privées de C. S.* B. B., p. 490, 1892.
9. + *Maladie d'Addison. Tracé ergographique. Diurèse.* B. B., p. 623, 1892.

10. — Chassevant et Langlois.

10. + *Des gaz du sang efférent des C. S.* B. B., p. 700, 1893.

1. Les mémoires précédés du signe + ont seuls été consultés dans le texte.

11 à 14. — Charrin et Langlois.

11. + *Lésion des C. S. dans l'infection.* B. B., p. 812, 1893.
12. + *Action antitoxique du tissu des C. S.* B. B., p. 410, 1894.
13. + *Hypertrophie des C. S. par infection expérimentale.* B. B., p. 131, 1896.
14. + *Du rôle des C. S. dans la résistance à certaines infections.* B. B., p. 708, 1896.

15 à 20. — Langlois.

15. + *Destruction des C. S. chez le chien.* B. B., p. 444, 1893.
16. + *Destruction des C. S. chez le chien.* A. d. P., p. 488, 1893.
17. + *Des altérations fonctionnelles des C. S.* B. B., p. 942, 1896.
18. + *De l'Opothérapie dans la maladie d'Addison.* Presse médicale, 19 septembre 1896.
19. + *Maladie d'Addison.* Art. **Addison** du Dictionnaire de Physiologie de Ch. Richet, 1895.
20. + *Physiopathologie des capsules surrénales.* A. d. P., 1897, p. 125.

21. + **Abelous.** *La physiologie des glandes à sécrétion interne.* Revue générale des Sciences, 1893.
22. + *Greffes de C. S.* B. B., 12 nov. 1892.
23. + *Des rapports de la fatigue avec les fonctions des C. S.* A. d. P., octobre 1893.
24. + *Contribution à l'étude de la fatigue.* A. d. P., juillet 1893.
25. + *Sur l'action antitoxique des C. S.* B. B., 15 juin 1895.
26. + **Addison.** *On the Constitutional and Local Effects of Disease of the S. B.* London, 1855.
27. + **Albanese.** *Recherches sur la fonction des C. S.* A. i. B., 1892, p. 49.
28 + *La fatigue chez les animaux privés de C. S.* A. i. B., 1892, p. 338.
29. — **Alexander.** *Untersuchungen über die N. und ihre Beziehungen zum Nervensystem.* Beitr. z. path. Anat. und allg. Path., p. 145, 1891.
30. + **Alezais et Arnaud.** *Recherches expérimentales sur la toxicité des C. S.* Marseille médical, 1889, p. 637, 1890, p. 81, 225.
31. + *Sur les caractères du sang efférent des C. S.* Ibidem, 1891, p. 393.
32. + *Recherches expérimentales sur les C. S.* Ibidem, 1891, 11, 94, 131, 195.
33. + *Étude sur la tuberculose des C. S. et de ses rapports avec la maladie d'Addison.* R. de médecine, XI, p. 283-326. Paris, 1891.
34. — **Arnold.** *Ein Beitrag zu der Structur und den Chemismus der N.* Arch. f. path. Anat. 1886, p. 64.
35. + **Arren.** *Essai sur les C. S.* D. Paris, 1894.
36. + **Barbier.** *Des rapports entre les lésions des C. S., les lésions nerveuses et la maladie d'Addison.* Gaz méd. de Paris, 1892, p. 337, 344.
37. — **Beier.** *Unters. über der Vorkommen von Gallensaure und Hippursäure in den N.* Inaug. Diss. Dorpat, 1891.
38. — **Berdach et Pal.** *Zur Pathologie der N.* Berl. kl. Wochenschrift, 29 oct. 1894.

39. — **Berdach.** *Zur Pathologie der N.* Wiener med. Wochenschrift, 22 décembre 1894.

40. — **Berdès.** *Contribution à l'étude des tumeurs des C. S.* Archives de méd. expérimentale, IV, 1892.

41. + **Bergmann.** *Dissertatio de glandulis suprarenalibus.* Göttingen, 1839.

42. — **Berruti et Perosino.** Giornale dell' Accademia medico-chirurgica di Torino, 1857. Giornale di medicina veterinaria, 1857. Annales de médecine vétérinaire, Luglio, 1857. *Note sulle C. S.* Giornale della R. Accademia med. chirurgicale di Torino, 12 giugno 1863, p. 357.

43. — **Besnier.** *Dégénérescence cancéreuse complète des deux C. S.* Bul. Soc. anatomique de Paris, 1850.

44. + **Bichat.** *Anatomie générale.* Paris, 1801.

45. + **Bield.** *Communication in Gesellschaft der Aerzte in Wien*, 21 fév. 1896.

46. + **Blanchard.** *Note sur l'histoire de la découverte de la C. S.* B. B. Paris, 1882, p. 327 et Progrès médical 1882, p. 409.

47. + **Boinet.** *Résistance à la fatigue de onze rats décapsulés depuis cinq et six mois.* B. B., 6 août 1895.

48. + *Nouvelles recherches sur la résistance à la fatigue de rats décapsulés depuis longtemps.* B. B., avril 1895.

49. + *Ablation des capsules vraies et accessoires chez le rat d'égout.* B. B. 29 juin 1895.

50. + *Maladie d'Addison expérimentale chez le rat d'égout.* B. B., 1er fév. 1896.

51. + *Résultats éloignés de vingt-cinq ablations de C. S.* B. B., 9 mars 1896.

52. + *Action antitoxique des C. S. sur la neurine.* B. B., 21 mars 1896.

53. — **Brandt.** *Ueber den Zusammenhang der Glandula suprarenalis mit dem Parovarium resp. der Epididymis bei Hühnern.* Biol. Centralblatt. 1889-90, p. 522.

54. — **Braun.** *Bau und Entwicklung der N. bei Reptilien.* Arbeiten aus d. Zoolog. Zoot. Institut in Wurzburg, t. V, p. 1-30, 1882.

55. — **Brin.** *De l'évolution des tumeurs propres à la C. S.* D. Paris, 1892.

56. — **A. von Brunn.** *Ein Beitrag zur Kenntniss des feineren Baues und der Entwickl. der N.* Archiv für mikrosk. Anatomie, Bd. VIII, H. IV, p. 618-639, 1879.

57. — *Ueber das Vorkommen organischer Muskelfasern in den N.* Nachrichten von der K. Gesellschaft. d. Wiss. Göttingen, p. 421-422, 1873.

58. + **Brown-Séquard.** *Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des C. S.* C. R., 1856, p. 422-425 et 542.

59. + *Recherches expérimentales sur la physiologie et la pathologie des C. S.* Archives générales de médecine, 1856.

60. + *Recherches expérimentales sur la physiologie des C. S.* Moniteur des hôpitaux. Paris, 1856.

61. + *Nouvelles recherches sur l'importance des fonctions des C. S.* Journal de physiologie, 1858, t. I, p. 160-173.

62. + *Influence de l'extrait aqueux de C. S. sur les cobayes presque mourants à la suite de l'ablation de ces organes.* B. B., p. 410, 1892.

63. + *Influence heureuse de la transfusion du sang normal après l'extirpation des C. S. chez le cobaye.* B. B., 1893, p. 467.

64. + **Caillau.** *Notice sur les C. S., suivie d'un discours de* Montesquieu *prononcé en* 1718. Annales de la Société de médecine de Montpellier, 1819.

65. — **Canalis.** *Contribution à l'étude du développement et de la pathologie*

des C. S. Internationale Monatschrift für Anatomie. Bd. IV, nº 7 et 8, p. 312-335, 1887.

66. + **Carbone.** *Neurine et C. S.* A. i. B., XXII, 3, p. 122.

67. + **Carus.** *Traité élémentaire d'anatomie comparée.* Paris, 1835, t. II, p. 291.

68. + **Chauffard.** *L'intoxication addisonienne.* Sem. méd., 14 février 1894.

69. + **Caussade.** *Sur les effets de l'injection sous-cutanée d'extrait de C. S. chez les animaux.* B. B., 18 janvier 1896.

70. + **Charrin.** *Les toxines; mécanisme de leur action.* Rev. générale des sciences, 15 janvier 1895, p. 24-32.

Charrin et Langlois. Voir nºs 11, 12, 13, 14.

Chassevant et Langlois. Voir nº 10.

71. — **Creighton.** *A theory of the homology of the S. B. based on observation.* Journ. of Anat. and Phys., vol. XIII.

72. — *Points of ressemblance between the S. B. of the horse and dog and certain occasional structures in the ovary.* Proc. Roy. Soc. London, 1877-1878, XXVI, 500-504.

73. — **Churton.** *On the effects of total and of partial destruction of the S. B.* Lancet. Lond., 1886, I, 245.

74. — **Coxe.** *On the fonctions of the C. S.* Am. J. M. Sc., Phila., 1827-1828, I, 40-49.

75. + **Cuvier.** *Leçons d'anatomie comparée*, 2e édit. par Duvernoy, t. VIII. Paris, 1846.

76. + **Cybulski.** *Ueber die Function der N.* Wiener Mediz. Wochens., p. 215 et 255, 1896.

77. — **Dagonet.** *Beitr. zur path. Anat. d. N. d. Menschen.* Zeitschrift für Heilkunde, Bd. VI, p. 1, 1885.

78. + **De Dominicis.** *Pourquoi l'extirpation des C. S. amène la mort chez les animaux.* Arch. de phys., 1894, p. 810-815.

79. + *Experiment. Unters. zur Physiologie der N.* Wien. Mediz. Wochenschrift, 1er janv. 1897, p. 18.

80. — **Delle Chiaje.** *Existenza delle glandule renale de Batraci el de Pesci*, 1837.

81. — **Dogiel.** *Die Nervenendigungen in den N. der Saugethiere.* A. A. P., 1894.

82. — **Di Mattei.** *Sulla iperplasia compensatoria delle C. S.* Gior. Accad. d. med. di Torino, 1886, 3e s., XXXIV, 127.

83. — *Sulle fibre musculari liscie delle C. S. allo stato normale e pathologico e sulle adenoma di questi organi. Ibid.*, 322-331.

84. — *Sulle influenza dell' estirpazione delle C. S. sul organismo.* Ann. della Soc. de scienze natur. de Palermo, 1886.

85. — **Darby.** *Anatomy, physiology and pathology of the S. C.* Charleston Joc Rev., 1859, XIV, 318-334.

86. — **Dostoiewsky.** *Ein Beitrag zur mikrosk. Anatomie der N. bei Säugethieren.* Arch. f. mikr. Anat., Bonn, 1886, 272-296, 1 pl.

87. + **Dubois.** *Note préliminaire sur l'action des extraits de C. S.* B. B., 11 janv. 1896.

88. + *Des variations de toxicité des extraits de C. S.* A. d. P., p. 412-426, 1896.

89. + *De la pathogénie et du traitement de la maladie d'Addison.* Nancy, Thèse, 1896.

90. — **Duclos.** *Contribution à l'étude des C. S. dans la race nègre.* Revue générale de clinique et de thérapeutique. Paris, 1890.

91. + **Dupaigne.** *Opothérapie surrénale chez les addisoniens.* D. Paris, 1896.
92. — **Eberth.** *Die Nebennieren.* Stricker's Hdbuch, CXXII, p. 508-516. Leipzig, 1871.
93. — **Ecker.** *Der feinere Bau der N. beim Menschen und den Wirbelthierklassen.* Braunschweig, 1846.
94. — *Recherches sur la structure intime des corps surrénaux chez l'homme et dans les quatre classes de Vertébrés.* Annales des sciences naturelles; zoologie, p. 103-118, t. VIII, 1847.
95. — *Blutgefässdrüsen in* **R. Wagner's** Handwörterbuch d. Physiologie, Bd. IV, p. 128. Braunschweig, 1853.
96. + **Ecker et Wiedersheim.** *Die Anatomie des Frosches.* Braunschweig, 1864-1882.
97. + **Ellenberger.** *Anatomie des Hundes.* Berlin. 1891.
98. + **Epelbaum.** *Contribution à l'étude de l'organothérapie. Corps thyroïde. C. S.* Thèse Paris, 1895.
99. + **Ettlinger et Nageotte.** *Lésions des cellules du système nerveux central chez les animaux décapsulés.* B. B., 1896, p. 966.
100. + **Eustachii.** *Opuscula anatomica. De renum structura, officiis et administratione.* Venise, in-4, 1564.
101. — **Foa.** *Contribuzione allo studio della malattia dell' Addison.* Rivista clinica di Bologna, 1874.
102. — **Foa et Pellacani.** *Intorno agli effetti tossichi della diluzione acquose degli organi freschi.* Arch. per le Scienze, med. vol. III, p. 24, 1879.
103. — *Sul fermento fibrinogeno e sulle azioni tossiche di alcuni organe freschi.* Arch. per le scienze med., vol. VII, p. 9, 1883.
104. + **Fränkel.** *Die Sphygmogenin* (?). Gesellschaft der Aerzte in Wien. Compte rendu in Wiener mediz. Wochenschrift, 1896, p. 547.
105. — **Frey.** *S. B.*, **Todd's** Cyclopædia of Anatomy, t. IV, part. I, p. 827-841. London, 1847-1849.
106. + **Fusari.** *De la terminaison des fibres nerveuses dans les C. S. des mammifères.* A. i. B., t. XVI, fasc. 1, 191.
107. + *Contribution à l'étude du développement des C. S. et du sympathique chez le poulet et chez les mammifères. Ibid.*, t. XXVIII, 1892.
108. + **Gley.** *Recherches sur les fonctions de la glande thyroïde.* A. d. P., Janvier et Avril 1892.
109. + **Gley et Langlois.** *De la résistance des globules rouges chez les lapins thyroidectomisés.* B. B., p. 606. 1895.
110. — **Gluzinski.** *Sur la toxicité de l'extrait des C. S.* Pizeglad lekarski, p. 9, 2 mars 1895. Cracovie et Wien klin. Wochens., 1895, n° 14.
111. — **Goodsir.** *On the S. B., thymus and thyroid.* Philosoph. Trans., p. 633, 1846.
112. + **Gottlieb.** *Ueber die Wirkung der N. extracte auf Herz.* A. P. P., 1896, p. 99-112.
113. — **Gottschau.** *Ueber die N. der Säugethiere, spec. über die des Menschen.* Sitzungsber. d. Würzburger phys. med. Gesellschaft, 454-62, 1882.
114. — *Structur und embryonale Entwickl. der N. bei Saugethieren.* Arch. für Mikrok. Anatomie. Anat. Abth., p. 412-488, 1883.
115. — *Ueber die N. der Säugethiere.* Biolog. Centralblatt, Bd III, n° 18, 1883.
116. + **Gourfein.** *Contribution à l'étude pathologique des C. S.* Rev. médicale de la Suisse Romande, janvier 1895.

117. + *Recherches physiologiques et chimiques sur une substance toxique extraite des C. S.* Rev. médicale de la Suisse Romande, oct. 1895, et C. R., 5 août 1895.

118. + *Recherches sur la fonction des C. S.* Revue médicale de la Suisse Romande, 1896, p. 113.

119. + **Grandry**. *Mémoire sur la structure de la C. S. de l'homme et de quelques animaux.* Journal de l'anatomie et de la physiologie, p. 225-237, 389, 400, 1867.

120. + **Gratiolet**. *Note sur les effets qui suivent l'ablation des C. S.* 1856, C. R. p. 468-470.

121. + **Gruby**. *Recherches anatomiques sur le système veineux de la grenouille.* Annales des sc. naturelles, t. XVII, 1842.

122. + **Guarnieri et Magini**. *Étude sur la fine structure des C. S.* A. i. B., 1888, p. 379.

123. + **Guarnieri et Marino-Zucco**. *Recherches expérimentales sur l'action toxique de l'extrait aqueux des C. S.*, A. i. B., 1886, p. 334.

124. + **Guay**. *Essai sur la pathogénie de la maladie d'Addison.* Thèse de Paris, 1894.

125. — **Gulliver**. *On the suprarenal glands* in Gerbers Anatomy, p. 103. London, 1842.

126. — **Haller**. *Elem. physiologiae,* 1767, t. VIII, p. 107.

127. — **Harley**. *An experimental Inquiry into the Function of the S. B. and their Supposed Connexion with Bronzed skin.* British and foreign medic. chirurg. Review, 1854, t. XXI, p. 204.

128. — *The Histology of the S. B.* Lancet, 1857, p. 629, et 1858, p. 551.

129. — **Holm**. *Ueber die nervösen Elemente in der N.* Sitz. der Wiener Akademie der Wiss., 1866. Math. Naturw. Klass. II et Abth., H. 1-5, p. 314-321, Bd. 53, 1866.

130. — **Heim**. *Dissertatio de renibus succenturiis,* p. 23. Berlin, 1824.

131. — **Henle**. *Ueber das Gewebe der N. und der Hypophysis,* p. 143-152, Zeitschr. für nat. Medizin, 1865.

132. + **Hédon**. *Les travaux récents sur la physiologie des glandes vasculaires sanguines.* Nouveau Montpellier médical. Supp., 1893, 467-494.

133. — **Isenflamm**. *Beschr. menschlichen Missgeburt ohne Kopf.* Isenflamm's und Rosenmüller's Beitr. für die Zerglicrungsk., Bd II, H. 2. Leipzig, 1801.

134. — **Jaboulay**. *C. S. accessoires dans un ganglion semi-lunaire et au milieu du plexus solaire.* Lyon médical, p. 473, 1890.

135. + **Jaccoud**. *Maladie bronzée.* Dict. de méd. et de chirurg. pratiques.

136. + *Diagnostic, marche, pathogénie de la maladie d'Addison.* Union médicale. Paris, 1888, p. 937-941.

137. + **Jacobj**. *Ueber die Beziehungen der N. zum Darmbewegungen.* A. P. P., 1891, p. 174.

138. — **Jœsten**. *De glandularum suprarenalium structura.* D. Bonn, 1863.

139. — *Der feinere Bau der N.* Archiv für Heilkunde, Bd V, p. 97-110, 1864.

140. — **Von Kahlden**. *Beitr. zur pathologischen Anatomie der Addison'schen Krankheit.* A. A. P., Bd CXIV.

141. — **Krukenberg**. *Die farbigen Derivate der N. chromogene.* Arch. f. path. Anat. 1885, p. 542.

142. — **Krause**. *Die Anatomie des Kaninchens,* p. 77, 78. Leipzig, 1868.

143. + **Lancereaux.** *Les rapports des lésions des C. S. et de la maladie d'Addison.* Archives de médecine, 1890, janvier, et Revue de médecine, 1890.
Langlois. Voir 1 à 21.
144. + **Lefèvre.** *Contributions à l'étude de la maladie d'Addison.* D. Paris, 1890.
145. + **Letulle.** *Note sur la dégénérescence graisseuse des C. S.* Bull. Société anatomique de Paris, 1889.
146. + *Mort subite dans la tuberculose des C. S.* Presse médicale, 1894.
147. — **Leydig.** *Beitr. zur mikr. Anatomie d. Rochen und Haie.* Leipzig 1852.
148. — *Hist. Untersuchungen über Fische und Reptilien.* Berlin, 1853, p. 213-216. Paris, 1866.
149. — **Liebmann.** *Ueber die N. und die Sympathicus bei Hemicephalen.* D. Bon 1886.
150. — **Lomer.** *Ueber ein eigenthümlicher Verhalten der N. bei Hemicephalen.* A. A. P. Bd 98, p. 366-368, 1884.
151. — **Lukjanow.** *Éléments de Pathologie cellulaire,* trad. française par P. Fabre-Domergue et Aug. Pettit. Paris, 1895.
152. — **Mac-Munn.** *Sulle funzione delle C. S.* Il Morgagni, II, 1889, nº 9, p. 106.
153. — **Magnus.** *Ueber das anat. Verhalten der N. der Thyroïdea und Thymus und der Sympathicus bei Hemicephalen.* Inaug. Diss. Königsberg, 1889.
154. + **Mahé.** *Essai sur le traitement de la maladie d'Addison, D.* Paris 1894.
155. — **Manasse.** *Ueber zuckerabspaltende, phosphorhaltige Körper in Leber und N.* Zeitschr. f. physiol. Chemie, Bd XX, 1895.
156. — *Ueger die Beziehungen der N. zu den Venen und den venösen Kreislauf.* Arch. fur path. Anatomie und Phys., Bd CXXXV, t. II, p. 263-276, 1894.
157. — **Marchand.** *Ueber eine eigenthumliche Erkrankung des Sympathicus, der peripherischen Nerven (ohne Bronzehaut).* A. A. P. Bd I, p. 477-522, 1880.
158. — *Ueber accessor. N. in ligamentum latum.* A. A. P. t. II, p. 11-20, 1883.
159. — *Beitr. zur Kenntniss der norm. und pathol. Anatomie der Glandula carotida und der N.* Intern. Beitr. zur Medizin, Bd I, p. 535-581, 1885. *Festchrift Virchow.*
160. + **Marino-Zucco.** *Chemische Untersuchungen über die N.* Chem. Centralb., 1888, p. 1100.
161. + *Ricerche chimiche sulle C. S.* A. i. B. 1888, p. 325, et Riforma medica, nº 64, 1892.
162. + **De Martini.** *Sur un cas d'absence congénitale des C. S.* C. R. t. XLIII' p. 1052-1053, 1856.
163. — **Martinotti.** *Contributo alla studio delle C. S.* Giorna de R. Accademia de medicina (Torino), p. 299-301, 1892.
164. — **Martin-Magron,** cité par Liégeois. *Thèse d'agrégation,* Paris, 1860, p. 63.
165. + **Mathias Duval.** *Atlas d'embryologie.* Paris, 1889.
166. — **Meckel.** *Ueber die Schilddrüse Nebennieren und einige ihnen verwandte Organe.* Abhandl. aus der menschl. und vergl. Anatomie. p. 1-94. Halle, 1806.
167. + **Merckel.** *Die Krankheiten der N.* Handbuch der spec. Pathologie und Therapie. Leipzig, 1875.
168. — **Michael.** *Zum Vorkommen accessorischer N.* Deutsches Archiv für klinische Chirurgie. Bd 43, H. I, p. 120-124, 1888.

169. + **Milne-Edwards (H.).** *Leçons sur la physiologie et l'anatomie comparée de l'homme et des animaux*, t. VII, p. 215-218. Paris, 1862.

170. — **Minot.** *Morphology of the S. B.* Proceed. of the American Assoc. for the Advanc. of science. Vol. XXXIV, 1883.

171. — **Mitsukuri.** *On the development of the S. B. in Mammalia.* Quarterly Journal of microscopical Science, p. 17-30, 1882, et Studies from the Morphological Laboratory in the University of Cambridge, t. II, 1882.

172. + **Moore.** *On the chemical nature of the physiologically active substance occurring in the suprarenal gland.* Proceedings of the physiol. Soc., 16 mars 1895.

173. + **Mühlmann.** *Zur Physiologie der* N. Deutsche medic. Wochen. 1896, p. 409.

174. + **Nabarro.** *The proteids of S. B.* Proceedings of the Physiol. Soc., 16 mars 1895.

175. + **Nothnagel.** *Experim. Untersuch. über die Addisonische Krankheit.* Zeitschr. f. klin. Medic., 1879, p. 77.

176. + **Oliver et Schäfer.** *The physiological effects of extracts of the S. B.* J. P., 1894, p. IV et p. XI, 1895.

177. — **Pappenheim.** *Ueber den Bau der N.* Arch. für Anat. Phys. und w. Med., p. 534-537, 1840.

178. + **Pettit (Auguste).** *Sur le mode de fonctionnement de la C. S.* B. B. 21 mars 1896.

179. + *Sur les C. S. et la circulation porte surrénale des oiseaux.* Bull. du Muséum, n° 3, 1896.

180. + *De l'action de quelques substances toxiques sur la glande surrénale.* Bull. du Muséum, n° 5, 1896.

181. + *Recherches sur les C. S.* D. Fac. des sciences. Paris, 1896.

182. + **Pfaundler.** *Zur Anatomie der N.* Ac. W. Math.-Natur. Bd CI, H. 1, 20, Abth. III, 1892.

183. + **Philipeaux.** *Sur l'extirpation des C. S. chez les rats albinos.* C. R. 1856, t. XLIII, p. 1155, 1156.

184. + *Note sur l'extirpation des C. S. chez les rats albinos.* C. R., 1856, p. 904-906.

185. + *Ablation successive des C. S., de la rate et du corps thyroïde sur des animaux qui survivent à l'opération.* C. R., XLIV, 1857, p. 396.

186. — **Pilliet.** *C. S. située sous la capsule fibreuse du rein droit.* Soc. anat. de Paris, p. 478-487, 1893.

187. + *Pigmentations et hémorragies expérimentales des C. S.* B. B., février 1894.

188. + *Étude expérimentale sur les lésions des C. S. dans quelques empoisonnements.* A d. P., p. 555, 1895.

189. + *C. S. aberrante du ligament large.* B. B., 23 janvier 1897.

190. — **Pal.** *N.-Stirpation bei Hunden.* Wien. klinische Woch., 1894, n° 48.

191. — **Rayer.** *Die N. und der Morbus Addisoni.* Berlin, 1883.

192. + **Raymond.** *De la pigmentation dans la maladie d'Addison.* A. d. P., p. 429-444, 1892.

193. — **Reitmann.** *De tyroidae, thymi atque supravenalium glandularum in homine nascendo et nato functionibus.* In-4, Argentorati, 1753.

194. — Renault. *Essai d'une nomenclature méthodique des glandes.* Archives de physiologie, 1881, p. 301.
195. — *Observations pour servir à l'histoire de la maladie d'Addison et des tuberculoses locales. Ibid*, 1881, p. 459.
196. — Retzius. *Bemerkungen über Anastomosen zwischen der Pfortader und der untern Hohlader ausserhalb der Leber.* Zeitschrift für Physiologie, p. 105-109. t. V, 1832.
197. — Riegels. *De usu glandularum superrenalium in animalibus et de origine adipis.* Hafniae. 1790.
198. + Roger. *C. S. lésées par l'infection pneumo-bacillaire.* B. B., 27 janvier 1894.
199. + *Les lésions des C. S. dans les maladies infectieuses.* B. B., 27 janvier 1894.
200. — Rolleston. *Note on the anatomy of the S. B.* The Journal of anatomy and physiol., vol. XXVI., p. 548-543. 1892.
201. + *On the S. B.* Brit. med. journ. 1895, p. 629, 687, 745.
202. + Santi Rindone Lo Re. *Sulla estirpazione delle C. S.* Riforma medica, 7 mai 1895.
203 + Schiff. *Sopra l'estirpazione delle C. S.* L'Imparziale, 1863, p. 234 et Union médicale 1863, p. 347.
204. — Schmorl. *Zur Kenntniss der accessorischen N.* Beitr. zur. path. Anat. und z. allg. Pathologie, p. 523-529, 1890.
205. — Sébastian. *De renibus accessoriis.* 1837.
206. + Stilling. *Zur Anatomie der N.* Archiv. fur. path. Anatomie und Phys., p. 324-346, 1887.
207. + *A propos de quelques expériences nouvelles sur la maladie d'Addison.* Revue de médecine, 1888.
208. + *Note sur l'hypertrophie compensatrice des C. S.* Revue de médecine, 459-461, 1888, et Arch. für path. Anat. 1889, p. 569.
209. + Supino. *Sulla fisio-patologia delle C. S.* Riforma medica., sept. 1892, p. 685, et A. i. B. 1892, p. 327.
210. + Szymonovicz. *Die Function der N.* A. g. P. 5 août 1896, p. 19-165.
211. — Tchircoff. *Ueber die Blutveränderungen bei der Addison'schen Krankheit,* Zeitschr. für klin. Medizin, 1891. p. 87-100.
212. + Thiroloix. *Procédé d'ablation sur le chien des C. S., ectopie de ces organes.* Soc. anatomique, Paris, 1892, p. 207.
213. + *Fonction des C. S.* Société anatomique, déc. 1893.
214. — Thune. *Collect. ad physiologiam et pathologiam renum succenturiatorum,* Halle.
215. — Tiedmann. *Anatomie der kopflösen Missgeburten.* Landshut, 1843.
216. — Tizzoni. *Ueber die Wirkungen der Extirpation der N. auf Kaninchen: experiment. Untersuchungen.* Beitr. zur patholog. Anat. und z. allg. Path. 1889, p. 3-100.
217. + *Sur la physiologie pathologique des C. S.* A. i. B., 1884. p. 386-395.
218. + *Ablation des C. S. chez les chiens.* A. i. B. X. 3, p. 372-378, 1886.
219. + *Sur la physiologie pathologique des C. S.* C. R. 1886, p. 832.
220. — Tuffier et Lejars. *Les veines de la capsule adipeuse du rein.* Archives de physiologie, 1890.
221. + Velich. *Ueber die Wirkung des Nebennierensaftes auf den Blutkreislauf.* Wiener mediz. Blätter. 1896, nos 15 et 21.

222. — **Virchow.** *Zur Chemie der N.* Archiv. für path. Anatomie und Phys., XII, p. 481, 1857.
223. + **Vogt et Yung.** *Traité d'anatomie comparée pratique,* 23e livraison, p. 947. Paris, 1894.
224. + **Vulpian.** *Note sur quelques réactions propres à la substance des C. S.* C. R. 1856, p. 663.
225. + *Leçons sur l'appareil vaso-moteur.* T. II, p. 38, 1875.
226. + **Vulpian et Cloez.** *Note sur l'existence des acides hippurique et choléique dans les C. S. des herbivores.* C. R. 1857.
227. — **Weigert.** *Nachtrag zur Mitth. ueber Hemicephalie und Aplasie d. N.* A. A. P. Bd 103, p. 204, 1886.
228. — **Weldon.** *On the head kidney of Bdellostoma with a suggestion as to the origin of the S. B.* Stud. from the morphol. Laboratory in the University of Cambridge, t. II, et Quart. Journal of microsc. Science, t. XXIV, p. 171-183, 1884.
229. — *On the S. B. of Vertebrata.* Quarterly Journal of microsc. Science, t. 25, p. 137-151, 1885.
230. — **Werner.** *De capsulis suprarenalibus.* Inaug. Diss., Dorpat, 1857.
231. — **Wiedersheim.** *Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Wirbelthiere, auf Grundlage der Entwicklungsgeschichte.* 2e éd. Iéna, 1886.
232 — *Manuel d'anatomie comparée des vertébrés,* trad. Moquin-Tandon, Paris, 1890.
233. — **Zander.** *Ueber functionnelle und genetische Beziehungen der N. zu anderen Organen, speciell zum Grosshirn. Kritische Studien auf Grund von Beobacht. an menschl. Missgeburten,* Beitr. z. path. Anatomie und z. allg. Pathol., VII, p., 439-535, 1890.
234. — **Zellweger.** *Untersuchungen über die N.* Frauenfeld. 1858.

LXIX

DE LA SÉROTHÉRAPIE DANS LES NÉOPLASMES

Par C. Beretta

CHAPITRE PREMIER

Préparation et mode d'emploi du sérum.

C'est au cours d'expériences, faites en vue d'étudier les propriétés toxiques du suc des tumeurs, que Ch. Richet et Héricourt furent conduits à tenter une application de la sérothérapie contre les néoplasmes.

Leurs premiers essais furent pratiqués au commencement de l'année 1895 ; le 29 avril, ils en communiquaient les résultats à l'Académie des sciences.

Les deux premiers cas se trouvaient être extraordinairement heureux. C'est sur le conseil des chirurgiens qui avaient pu contrôler jour par jour les résultats du traitement que Ch. Richet et Héricourt se sont décidés à les publier.

On s'est étonné qu'ils n'aient pas cru devoir attendre l'observation d'un plus grand nombre de faits, et surtout la vérification du maintien des améliorations obtenues. Mais ils

s'en étaient excusés d'avance, en faisant remarquer qu'il n'était pas permis d'attendre quand il s'agissait d'une maladie aussi redoutable. Le seul objet de leur courte note était de faire connaître au plus tôt les effets observés, pour pouvoir se procurer les tumeurs cancéreuses nécessaires au traitement et surtout d'inviter le plus grand nombre possible d'expérimentateurs à chercher dans une voie qui paraissait encourageante, afin que la multiplicité des efforts hâtât, s'il était possible, la solution d'une question aussi importante pour l'humanité.

Dans leur communication, ils concluaient simplement à l'espoir que leur méthode pourrait *quelquefois* (ils soulignaient le mot) être efficace. Allant au-devant des objections, ils faisaient des réserves sur le diagnostic du second cas, malgré l'opinion unanime des chirurgiens.

Pour le premier cas, le diagnostic clinique avait été appuyé d'un examen histologique ; plusieurs personnes compétentes avaient examiné les coupes et conclu à un fibrosarcome. Le diagnostic semblait donc bien établi, car on sait que les histologistes sont encore moins facilement d'accord que les cliniciens. Mais, après la communication à l'Académie, les coupes furent soumises à l'examen de M. le professeur Cornil. Or l'éminent anatomo-pathologiste réussit à y mettre en évidence le bacille de Koch. S'agissait-il d'une infection secondaire de la tumeur ou d'un véritable tuberculome à type fibreux? M. Cornil, et aussi M. Malassez, se prononcèrent pour ce dernier diagnostic.

Quoi qu'il en soit, et quelque réserve qu'on ait le droit de faire sur la *spécifité* du sérum des animaux inoculés, il est certain que ce sérum a fait preuve, dans les deux cas, non seulement d'une action tonique remarquable, mais de propriétés anti-néoplasiques tout à fait surprenantes. Ajoutons que la malade de F. Terrier n'a pas vu sa tumeur s'accroître de nouveau, depuis plus d'un an qu'elle a été traitée. Quant au second malade, il a quitté l'hôpital, se considérant comme guéri.

La communication de Ch. Richet et Héricourt eut un grand retentissement. Comme ils l'avaient espéré, les essais de sérothérapie contre les tumeurs malignes se multiplièrent. J'ai pu en réunir plus de soixante-dix cas, observés avec du sérum provenant du Laboratoire de physiologie ou bien préparé par d'autres expérimentateurs. Avant de les passer en revue, j'exposerai rapidement le mode de préparation et d'emploi de ce sérum.

PRÉPARATION DU SÉRUM

La succession des opérations pour obtenir le sérum anti-cancéreux a été indiquée par Ch. Richet et Héricourt dans leur première communication à l'Académie des sciences : broiement de la tumeur ; filtrage du suc cancéreux ; inoculation à l'animal; saignée de ce dernier et séparation du sérum.

Nous étudierons successivement ces divers temps.

Préparation du suc cancéreux.

Les tumeurs, recueillies aussi aseptiquement que possible sur la table d'opération, sont enveloppées très soigneusement dans une large pièce de Mackintosh ou de taffetas gommé, préalablement lavée au sublimé et laissée humide; le tout est empaqueté, ficelé et porté sans retard au Laboratoire, où les préparateurs, prévenus d'avance, ont tout disposé pour les opérations ultérieures.

La première de ces opérations doit être le prélèvement des échantillons nécessaires à l'étude histologique et bactériologique du néoplasme. Ce prélèvement sera fait avec toutes les précautions usitées par les bactériologistes[1].

1. Mon maître, A. Verneuil, avait depuis longtemps signalé l'invasion des néoplasmes, non ulcérés, par les micro-organismes. La localisation et la pullulation des microbes du sang au niveau des tumeurs, à la faveur des stases et des ruptures vasculaires qu'elles déterminent, était pour lui l'une des preuves de ce qu'il a appelé le *microbisme latent*, dont la notion est aujourd'hui universellement admise. Soit à son laboratoire, soit à celui de Ch. Richet, j'ai eu occasion de faire de nombreux examens à ce point de vue. La présence de microbes dans les néoplasmes ou à leur périphérie, est chose com-

Broiement de la tumeur. — On débarrasse alors la tumeur de sa gangue : peau, tissu cellulaire, graisse et ulcérations, s'il y a lieu ; une fois bien isolée, on la débite en petits fragments qui sont ensuite pilés au mortier.

Le broiement doit être poussé très loin. Il importe, en effet, d'obtenir non une simple émulsion de graisse et de sérosité, mais d'arriver à la dissociation des éléments néoplasiques, à leur dilacération, de manière que le suc recueilli soit riche à la fois en protoplasma, en matière nucléaire, enfin en parasites intra-cellulaires, si tant est qu'il en existe dans le cancer.

Pour atteindre ce résultat, il est utile d'ajouter dans le mortier une certaine quantité de verre, que l'on pile finement avec les fragments de la tumeur. Une bonne précaution, tant pour éviter les projections du suc que pour prévenir l'introduction accidentelle de quelque impureté dans le mortier, consiste à le recouvrir d'une pièce de taffetas gommé, laissant passer le pilon à travers une fente centrale.

Des broyeurs spéciaux ont été imaginés pour rendre l'opération moins longue et moins laborieuse. Mais, somme toute, le procédé primitif donne d'aussi bons résultats ; il n'exige qu'un simple mortier et un peu de patience.

On obtient ainsi une sorte de bouillie épaisse, formée de débris organiques de toutes dimensions, de graisse émulsionnée, de poudre de verre, le tout imbibé d'un liquide visqueux, de couleur plus ou moins jaunâtre ou rougeâtre, suivant les proportions de globules graisseux ou sanguins qu'il renferme.

Filtrage du suc. — Cette bouillie est alors délayée dans une quantité d'eau variable suivant sa consistance, et fortement exprimée à travers un linge fin.

mune, au moins d'après mon expérience personnelle ; il s'agit généralement de microcoques non pathogènes, mais des bactéries septiques peuvent parfaitement s'y rencontrer. On conçoit que le tableau clinique de l'affection doive s'en trouver singulièrement aggravé.

M. Ch. Richet a imaginé un filtre métallique qui lui a donné d'assez bons résultats. Il se compose de trois tamis cylindriques se superposant comme les tronçons d'une colonne, et qu'on peut assembler hermétiquement à l'aide de vis de serrage. Les tamis sont étagés par ordre de finesse croissante de haut en bas. Le plus inférieur est fermé par une partie conique, aboutissant à une embouchure centrale munie d'un robinet. Latéralement, au-dessous de la toile métallique, il porte une seconde embouchure que l'on peut mettre en communication avec une trompe à eau.

L'appareil une fois monté et serré, on étale au-dessus du tamis supérieur la bouillie diluée, puis on pratique l'aspiration. Le suc s'accumule dans l'évasement conique, et il suffit d'ouvrir le robinet inférieur pour le recueillir.

Cet appareil fonctionne bien, est facile à nettoyer et à stériliser ; mais la simple expression à travers un linge fin suffit pour séparer le suc cancéreux brut.

Ce premier suc, outre les impuretés dont il est chargé, débris organiques, verre pilé, est beaucoup trop riche en matières grasses. Dans certains laboratoires, on lui fait subir un second filtrage sur papier, ce qui est un peu long. Un filtrage sur porcelaine risquerait d'altérer les substances encore inconnues dont on espère utiliser l'action. Pareille altération a été observée pour certaines matières albuminoïdes.

Au Laboratoire de physiologie, on débarrasse le suc brut de ses impuretés en le soumettant à la centrifugation. On obtient en peu d'instants la formation, dans les tubes, de trois couches nettement séparées : à la partie supérieure, la graisse émulsionnée ; sur la plus grande hauteur, le suc cancéreux, rougeâtre ; en bas, les débris organiques et le verre pilé.

L'isolement du suc doit être pratiqué avec soin ; il importe, on le conçoit, de ne pas injecter de verre ni de graisse dans les veines de l'animal. Il est bon, après l'avoir recueilli, d'enlever, avec un papier buvard, les gouttelettes graisseuses qui pourraient nager encore à sa surface.

Le suc ainsi obtenu présente l'aspect d'un liquide opaque, d'un gris rougeâtre, de densité variable, et offrant parfois l'odeur cancéreuse. Au microscope, on y distingue des cellules plus ou moins désorganisées, des globules sanguins blancs et rouges, des gouttelettes graisseuses, de la fibrine et un dépôt de granulations, riche en particules nucléaires. On y trouve enfin des micro-organismes provenant des tumeurs mêmes, ou bien venus de l'air au cours des manipulations.

Inoculation des animaux.

Les animaux utilisés pour fournir le sérum sont le cheval, l'âne et surtout le chien. On sait que ces animaux n'ont aucune tendance à contracter les néoplasies humaines. Personnellement j'ai vu toujours échouer les tentatives faites avec Clado, dans le laboratoire de Verneuil, pour inoculer au chien des tumeurs malignes.

On se servait, chez M. Ch. Richet, de chiens vigoureux, pesant de 25 à 30 kilogrammes. L'injection du suc cancéreux était pratiquée dans la veine de l'une des pattes postérieures. Pour le cheval, on s'adressait à la veine nasale ; pour l'âne, à la veine marginale de l'oreille.

La technique de ces inoculations a été décrite bien des fois. Disons seulement que, lorsqu'elles sont pratiquées avec soin, elles ne donnent lieu à aucun accident opératoire. La principale précaution à prendre est de ne pousser l'injection intra-veineuse que très lentement, de manière que le mélange du suc avec le plasma sanguin s'opère à mesure, au voisinage même du point d'inoculation.

La quantité de suc à inoculer dépend de son degré de toxicité, très variable, comme on sait, d'une tumeur à l'autre. Aussi, avant de pratiquer l'inoculation, est-il nécessaire d'essayer cette toxicité sur un animal très sensible, le lapin par exemple. C'est au cours de ces essais que M. Ch. Richet a constaté la toxicité exceptionnelle sur le lapin de certains

épithéliomas signalée par lui à la Société de Biologie. C'est ainsi qu'un cancer ulcéré de l'utérus a fourni un suc dont les effets sur le lapin étaient foudroyants. En se réglant ainsi d'après la tolérance de ce dernier animal, les quantités de suc injectées dans la veine variaient : pour le cheval, de 20 à 40 centimètres cubes ; pour l'âne, de 10 à 20 centimètres cubes; pour le chien, de 5 à 10 centimètres cubes.

Souvent, à l'inoculation intra-veineuse on ajoutait une injection sous-cutanée de même quantité.

Relativement aux effets de ces injections, il y a lieu de distinguer ceux donnés par le suc des tumeurs sarcomateuses ou carcinomateuses, et ceux obtenus avec le suc d'épithéliomas.

Avec le premier, les injections sont bien supportées ; les animaux présentent à peine un peu de malaise, une légère élévation thermique. Le cheval et l'âne jouissent particulièrement d'une grande tolérance pour les injections intra-veineuses. Quant aux injections sous la peau, elles sont absolument bénignes, se résorbent rapidement et ne suppurent jamais.

Au contraire, quand on se sert de suc épithéliomateux, les inoculations intra-veineuses donnent lieu à des accidents, qui peuvent parfois devenir rapidement graves, et qui rappellent ceux occasionnés par le venin des serpents. Dans les cas mortels, l'autopsie a prouvé que ces accidents étaient dus à des coagulations sanguines, déterminant des embolies diverses. Des caillots étaient retrouvés dans le cœur, parfois dans le cerveau, les pédoncules cérébraux, le cervelet; dans un cas, on a observé une kératite consécutive.

Il est curieux d'avoir à rapprocher les effets du suc des épithéliomas de ceux des venins, qui sont eux-mêmes des produits de sécrétion épithéliale.

Cette toxicité plus marquée des sucs épithéliaux a été récemment constatée aussi par Arloing et Courmont. D'une manière générale, ces expérimentateurs ont signalé sur

l'âne des réactions plus intenses que celles observées au laboratoire de Ch. Richet. Il est vrai qu'ils n'ont opéré en tout que sur quatre animaux. Peut-être, avec une pratique plus longue des inoculatious du suc cancéreux, et en réglant davantage les doses suivant la toxicité, auraient-ils vu les réactions chez l'animal s'amender considérablement.

Ces réactions doivent tenir d'abord aux propriétés physiologiques du suc lui-même, les observations de Ch. Richet en font foi. Elles peuvent être dues aussi à des infections secondaires, soit qu'une faute de technique ait donné lieu à l'introduction, dans la circulation de l'animal, d'un microbe plus ou moins septique, soit que ce microbe préexistât. Dans une tumeur qui avait fourni un suc particulièrement toxique, j'ai pu isoler une bactérie dont les cultures se sont montrées tout aussi virulentes pour le lapin.

Localement, les suites opératoires sont des plus simples. La plaie, lavée, suturée, pansée antiseptiquement, est vite cicatrisée par première intention.

Ces inoculations étaient renouvelées de mois en mois. Il a semblé que les inoculations successives étaient de mieux en mieux tolérées, comme s'il s'établissait une sorte d'accoutumance pour le suc cancéreux.

Sérum anticancéreux. — Au bout de six à huit jours on saignait l'animal.

Pour les gros animaux, le procédé le plus simple consiste à mettre à nu la veine jugulaire, et à la ponctionner avec un trocard. L'opération doit être faite, bien entendu, avec toutes les précautions antiseptiques. On recueille environ 1 ou 2 litres de sang. On fait un pansement compressif; la plaie vasculaire se cicatrise parfaitement, et l'animal peut ainsi supporter une saignée tous les deux mois environ.

Pour le chien, le plus simple est de le sacrifier en lui prenant tout son sang en une fois. Le procédé pour recueillir le sang et préparer le sérum est exactement celui décrit par

Héricourt et Ch. Richet dans leur communication du 18 janvier 1891 à la Société de Biologie. Je le résume en peu de mots.

L'animal est attaché et mis sur le dos. On dénude l'artère carotide, dans laquelle on introduit une canule montée sur un tube de caoutchouc, le tout stérilisé. Le sang est reçu dans des flacons bouchés au coton et passés à l'autoclave. Une fois remplis aux deux tiers, on les bouche de nouveau et on fait reposer. Dès le lendemain, le sérum peut être aspiré dans des ampoules antiseptiques, que l'on ferme immédiatement à la lampe.

Le sérum offre l'aspect d'un liquide clair, transparent, de couleur variable, suivant l'espèce de l'animal qui l'a fourni. Le sérum du cheval est jaune ambré; celui de l'âne est jaune chamois, légèrement opalescent; le sérum de chien, qui dissout une proportion variable d'hémoglobine, est rose plus ou moins vif.

Dans tous les cas, le liquide doit être parfaitement limpide et absolument inodore.

Il a été jusqu'à présent impossible de distinguer, autrement que par les réactions physiologiques, une différence de composition entre ce sérum et le sérum d'animal normal. Tout ce qu'on peut dire, c'est que ses propriétés toxiques, comme ses qualités thérapeutiques, semblent notablement accrues, et qu'il paraît provoquer des réactions plus intenses de la part de l'organisme qui le reçoit.

MODE D'EMPLOI

Le sérum anticancéreux est administré par la voie hypodermique. Exceptionnellement on l'a donné par la voie stomacale. Jamais, à notre connaissance, il n'a été injecté directement dans la veine.

A priori, pour toutes les espèces de sérum, cette dernière façon de procéder semble peu recommandable. Sans doute, R. Lépine a pu, en procédant avec précaution, injecter sans

inconvénient à des tuberculeux plus de 100 centimètres cubes de sérum animal dans la veine. Mais il ne pourrait s'agir là d'une opération courante, et aucun praticien ne voudrait s'exposer aux dangers d'une coagulation sanguine, d'une embolie, d'un brusque arrêt du cœur.

Pour des sérums destinés à combattre des maladies à évolution très rapide, la voie péritonéale pourrait être tentée; l'absorption, dans ce cas, est beaucoup plus prompte. Mais, en général, l'injection hypodermique reste le procédé de choix en sérothérapie.

Injections.

Nous n'avons que peu de chose à dire touchant la technique bien connue des injections chez l'homme. Sans parler des précautions antiseptiques usuelles, nous recommanderons de bien vérifier, avant l'emploi, la pureté du sérum, sa parfaite limpidité, l'absence de toute odeur. Il est rare que son altération soit le fait d'une faute de technique, lorsqu'il provient d'un laboratoire habitué à ce genre de préparation.

Mais il arrive souvent que l'ampoule de verre renfermant le sérum se fissure vers ses extrémités; de là une modification du sérum pouvant donner lieu, lorsqu'on l'injecte, à de véritables accidents infectieux. Nous en rapporterons plus loin un exemple probant. Pour ma part, je prenais toujours la précaution de piquer sur chaque extrémité des ampoules un bout de moelle de sureau d'environ 1 centimètre de longueur. Cela suffisait à les protéger dans divers transports.

Une autre précaution que je rappelle est la nécessité de laver immédiatement la seringue et l'aiguille après chaque injection; la dessiccation de ce liquide albumineux rendrait plus tard très difficile le lavage.

L'injection n'est pas particulièrement douloureuse, et l'absorption se fait en quelques minutes. Je décrirai, dans un chapitre spécial, les réactions consécutives, observées, du reste, avec toutes les espèces de sérum. Mais je dois dire tout de

suite que, non seulement je n'ai jamais observé d'abcès, mais qu'il n'en a été signalé qu'un seul cas avec le sérum préparé au Laboratoire de physiologie.

En quelle région du corps convient-il de faire les injections? On a vu que, dans les deux premiers cas, MM. Ch. Richet et Héricourt ont injecté le sérum au pourtour de la tumeur. Cette pratique, qui avait donné de bons résultats, a été souvent renouvelée. Elle avait donné lieu, dans la première observation, à une réaction locale assez intense, vers la quatrième injection, accompagnée d'un retentissement ganglionnaire. Cette réaction, suivie d'un excellent effet, avait paru plutôt un phénomène de bon augure, si bien que l'on pensa aller plus loin encore; dans le cas d'une tumeur du sein qui ne répondait plus aux injections périphériques, on eut l'idée d'injecter le liquide dans le tissu morbide même. Les résultats ne furent pas heureux. La réaction, très intense et pénible, ne donna lieu à aucune amélioration. La tumeur sembla plutôt influencée défavorablement par cette violente excitation.

Bien entendu, pareille tentative ne fut plus renouvelée, et même, pour diminuer encore les chances d'une réaction trop vive, on adopta de préférence les injections faites loin du mal, en une région quelconque, la cuisse, le dos, la paroi abdominale, au gré des malades.

Il semble que la manière la plus rationnelle d'opérer soit de procéder d'abord par des injections à distance pour tâter la sensibilité de l'organisme ; ces injections donneront généralement lieu à une réaction modérée, sans préjudice des effets thérapeutiques. Ce n'est que dans certains cas spéciaux, lorsqu'il s'agit par exemple d'un néoplasme peu étendu, bien délimité (un épithéliome à son début, n'ayant pas encore retenti sur la santé générale), qu'il pourra sembler plus indiqué d'agir en quelques sorte localement, en injectant le pourtour de la lésion. Lorsqu'au contraire le mal est plus avancé, c'est évidemment dans tout l'organisme qu'il faut

combattre l'infection néoplasique. J. Héricourt s'en tient exclusivement aux injections à distance.

Au début de toute pratique nouvelle, on ne peut guère procéder que par tâtonnements, en exagérant plutôt la prudence. Aussi la quantité de sérum anticancéreux injectée à la fois, l'intervalle à laisser entre les injections ainsi que tous les détails du traitement ont-ils beaucoup varié suivant les cas. On a tenu compte de la susceptibilité particulière des malades, de l'intensité des réactions inflammatoires, des éruptions assez fréquentes, sur lesquelles d'ailleurs nous reviendrons dans un chapitre spécial. Aussi comprend-on que les injections, variant depuis 1/4 de centimètre cube jusqu'à 3, 4, 5 centimètres cubes et même davantage, aient été pratiquées tantôt deux ou trois fois par semaine, tantôt tous les jours, qu'elles aient dû être suspendues pendant plus ou moins longtemps, etc.

D'une manière générale, on peut dire que l'effet obtenu n'a pas semblé s'accroître avec les fortes doses, dépassant quelques centimètres cubes tous les deux jours. Dans un cas observé dans le service de Lejars, des doses poussées jusqu'à 10 centimètres cubes à la fois n'ont produit aucun bon effet.

Quant à la durée totale du traitement, elle a surtout dépendu des résultats obtenus dans les premières semaines. Très rarement, l'insuccès a été assez complet dès le début pour décourager les malades.

Généralement, la cessation des douleurs, l'amendement des symptômes, et surtout la réduction du volume des tumeurs, engageaient à persister, même lorsque l'amélioration n'était plus manifeste. Puis, quand décidément le mal reprenait son cours, le traitement devenu inefficace était abandonné; parfois, en y revenant, après une suspension de quelques semaines, on obtenait encore quelques bons effets.

Le traitement a donc duré tantôt quelques semaines,

tantôt quelques mois, en procédant par reprises, espacées par un mois ou deux mois de repos.

Il ne faut pas oublier qu'il n'a été mis en usage que dans des cas très avancés, reconnus inopérables, chez des malades condamnés, et souvent arrivés déjà à la période cachectique.

Ingestion.

La voie hypodermique est la plus simple et la plus sûre pour introduire un sérum thérapeutique dans l'économie. Par la voie stomacale, non seulement il est certain que l'absorption est plus lente et moins complète, mais on peut craindre qu'il se produise des altérations dans la composition de ce sérum, soit au contact des sucs digestifs, soit pendant le passage à travers le revêtement épithélial des voies digestives, soit enfin du fait de l'arrivée au foie par le système porte.

Ch. Richet et Héricourt, au cours de leurs expériences sur la toxicité du sang, ont reconnu qu'en introduisant, par la sonde œsophagienne, du sang de chien dans l'estomac d'un lapin, au lieu de l'injecter dans le péritoine, les effets toxiques étaient notablement diminués. Il paraît assez probable qu'il doive en être de même de ses propriétés thérapeutiques. Mais cela n'est pas prouvé.

Dans deux circonstances seulement, à ma connaissance, le sérum anticancéreux a été donné par la bouche. Il s'agissait, dans les deux cas, de tumeurs stomacales, et l'on avait pensé que le contact direct du sérum pourrait présenter quelque avantage.

Ce qui est certain, c'est que le sérum était parfaitement absorbé, et même très rapidement dans l'un des cas, comme le montrait le relèvement immédiat du pouls; de plus, il semblait avoir conservé, dans leur intégrité, ses propriétés stimulantes et modificatrices.

Avant d'aborder l'étude des effets produits par le sérum anticancéreux, nous présenterons un certain nombre d'ob-

servations, en quelque sorte typiques, que nous avons résumées autant qu'il nous a été possible. Si le lecteur a la patience de les parcourir d'abord, il lui sera très aisé de contrôler les déductions que nous essaierons d'en tirer.

CHAPITRE II

Observations cliniques [1].

Les 73 observations que nous avons recueillies se décomposent de la manière suivante (voir p. 152).

Nous reproduisons quelques observations détaillées, choisies parmi les plus typiques des principaux groupes de tumeurs, quant aux autres observations on les trouvera dans ma thèse inaugurable.

OBSERVATION A. — CANCER DU SEIN

Squirrhe atrophique. — Vaste ulcère cancéreux presque entièrement cicatrisé.

(M. Héricourt.)

Mme S..., 40 ans, opérée le 22 septembre 1894 pour un carcinome du sein gauche, se présente, le 20 mai 1895, avec une large et profonde ulcération dans la région du sein opéré. L'ulcère a les dimensions de la paume de la main; il est à marche envahissante rapide; écoulement icho-

1. J'y ai joint un certain nombre de cas inédits ou incomplètement publiés, où l'on s'est servi de sérum préparé en France ou à l'étranger, d'après les procédés de Ch. Richet et Héricourt.

P. Gibier (qui, antérieurement à la première communication de ces expérimentateurs, avait déposé à l'Académie des Sciences un pli cacheté où il proposait l'application de la sérothérapie au cancer) a publié, depuis deux cas de traitement (*Comptes Rendus de l'Académie des Sciences*, 17 juin, 1895).

Pour les observations de P. Boinet, et celles de G. Féré, je renvoie à leurs communications au deuxième Congrès français de médecine interne (Bordeaux, août 1895). Enfin on trouvera les expériences d'Arloing et Courmont publiées *in extenso* dans le *Bulletin de l'Académie de Médecine* (n° 198, mai 1896).

TUMEURS.	OBSERVATIONS.	NOMBRE.
Sein.	3, 4, 6, 13, 19, 29, 32, 33, 35, 37, 39, 41, 43, 52, 53, 59, 60, 61. 64, 66, 63. 68, 69,	22
Langue.	5, 15, 20, 25, 30, 34, 44, 48, 52,	9
Estomac.	2, 11, 27, 28, 38, 40,	6
Rectum.	14, 17, 24, 26, 58,	5
Utérus.	16, 31, 47, 54, 67,	5
Maxillaires.	12, 36, 42,	3
Amygdales.	22, 45, 56,	3
Cavité abdominale.	18, 21, 63,	3
Joue.	46, 70, 71,	3
Larynx.	23, 73,	2
Lèvres.	8, 72,	2
Cuisse.	49, 65,	2
Épaule.	9,	1
Aisselle.	10,	1
Aine.	55,	1
Région sacrée.	50,	1
Vessie.	7,	1
Testicule.	57,	1
Paroi thoracique.	1,	1
Polype naso-pharyngien	51.	1
	TOTAL.	73

reux, fond grisâtre, hémorragies fréquentes. Il semble que l'ulcère a creusé jusqu'au squelette.

Le sein droit, en outre, a presque disparu par les progrès d'un carcinome de la variété des squirrhes atrophiques. A sa place, est un noyau lobulé, gros comme une mandarine, dur comme du bois.

Douleurs lancinantes, fréquentes et vives, du côté du sein droit. Cinquante-quatre injections de sérum anticancéreux ont été faites à M[me] S... du 21 mai au 31 août.

Dès les premières injections, l'écoulement de l'ulcère se transforme. Les hémorragies deviennent plus rares. Vers la dixième injection, le fond de l'ulcère est rouge et a l'apparence de plaies granuleuses de bonne nature. L'écoulement devient franchement purulent, et la cicatrisation apparaît manifestement sur les bords de la plaie.

Du côté du sein droit, on observe une grande modification dans la consistance des tissus, qui deviennent de plus en plus souples. La tumeur squirrheuse se mobilise et cesse de faire corps avec la paroi thoracique.

Les douleurs sont beaucoup moins vives et beaucoup plus rares.

Ces progrès vont continuellement s'accentuant, et enfin, le 31 août, l'*ulcère est complètement cicatrisé*, sauf en deux points, l'un situé au niveau du bord interne, l'autre au niveau du bord externe, où l'on constate une surface longue d'environ 2 centimètres et large de 2 millimètres, recouverte de bourgeons rouges et saignant encore facilement au contact.

La tumeur du sein droit reste ramollie, et toute marche du mal semble arrêtée de ce côté.

Toutefois, un nodule a apparu à la pointe du sternum, au commencement de juillet Ce nodule, à la fin du traitement, avait pris les dimensions d'une noisette aplatie, et s'était ulcéré en son centre, mais sa marche devait être peu envahissante; car, à la fin d'octobre, une lettre, écrite par la malade, mentionne le maintien presque complet de l'amélioration obtenue à la fin du traitement.

L'amélioration n'a pas persisté. Ulcération nouvelle. Cachexie. Mort au onzième mois.

OBSERVATION B. — CANCER DU SEIN

Tumeur kystique. — Amélioration locale et générale temporaire. — Aggravation pendant l'arrêt du traitement. — Nouvelle amélioration locale et générale à la reprise du traitement, cicatrisation, puis reprise de la maladie et mort.

(M. Hallopeau et M. Bouilly.)

M[me] B..., âgée de 46 ans. Opérée, par M. Bouilly, d'une tumeur kystique du sein; récidive dans la cicatrice. Celle-ci mesure 12 centimètres

de longueur. Au-dessous de l'aisselle, cicatrice de 5 centimètres correspondant à la plaie faite pour enlever un gros ganglion. La région mammaire est occupée par une masse sous-cutanée, non adhérente à la peau, adhérente aux parties profondes; on ne la peut déplacer. Elle est limitée en dehors par un rebord d'environ 18 millimètres de hauteur, s'étend transversalement sur une longeur de $4^{cm},5$ se confondant avec l'induration cicatricielle, et offre la même dimension verticale. Sa consistance est ferme, on y distingue des lobules confluents; sensible à la pression, elle est le siège de tiraillements continuels. Douleur profonde au niveau du bord axillaire de l'omoplate. Au sommet de l'aisselle, plusieurs ganglions indurés.

2 *mai.* — Injections quotidiennes de 5 centimètres cubes de sérum faites au voisinage de la tumeur.

13 *mai.* — Dès les premières injections, les ganglions axillaires ont diminué de volume, ainsi que le bourrelet circonscrivant les tumeurs sous l'aisselle. La tumeur est moins dure.

22 *mai.* — Dix minutes après la piqûre, violentes douleurs dans les reins, les genoux et les jambes, et dans les articulations, comme des crampes. Deux heures après, frisson très violent qui dure deux heures, puis fièvre très intense. T., 41° à 1 h. 30; 40° à 2 h.; 39°,9 à 2 h. 30; 39°,3 à 3 h. 30. Pendant le frisson, mal d'estomac calmé par le vomissement provoqué. M. Hallopeau se demande si ces accidents ne tiennent pas à l'altération du sérum; il a eu dans son service des accidents semblables après injections d'une culture de M. *prodigiosus.*

25 *mai.* — Le bourrelet de la masse s'est complètement affaissé. Saillie œdémateuse au milieu de la cicatrice. Au-dessous, induration avec rougeur du tégument, consécutive à une injection; impossible de la limiter par rapport à la tumeur; ganglions très notablement diminués.

Fréquemment, après les injections, sensations légèrement douloureuses dans le poignet et le coude du côté malade.

29 *mai.* — Hier l'injection a été pratiquée dans l'aisselle. Il est probable que l'extrémité de l'aiguille a pénétré dans l'infiltration néoplasique qui persiste dans cette région. Quelques gouttes de sang sont sorties lorsqu'on a retiré la canule. Trois minutes après, sensation extrêmement pénible d'angoisse et de suffocation. Appréhension d'une fin prochaine. Altération profonde des traits, rougeur intense de la face et de la poitrine, douleurs vives des reins, des genoux et des hanches, puis dans le ventre; moindres dans l'estomac.

Les accidents d'angoisse ont duré environ cinq minutes; les douleurs, près d'une heure.

Aujourd'hui, la tumeur kystique dans laquelle l'injection avait été pratiquée a très sensiblement diminué, on a peine à la sentir. Les néoplasies axillaires sont à l'état d'infiltration; il n'y a plus à proprement parler de tumeur.

5 *juin.* — M. Hallopeau constate que l'amélioration étonnante du début

ne paraît plus se poursuivre. Un nouveau kyste est en voie de formation au-dessus de la cicatrice. Il ne fait plus pratiquer les injections que tous les deux jours.

12 *juin*. — M. Bouilly confirme cette appréciation. Pour lui, « l'affection momentanément arrêtée a repris sa marche. Toute la région est de nouveau empâtée, augmentée de volume; le grand pectoral est légèrement soulevé par un néoplasme siégeant au-dessous de lui; les ganglions axillaires, qui avaient beaucoup diminué de volume dès les premières injections, ont augmenté de nouveau, sans, du reste, avoir repris leur volume primitif. L'état général est plus que médiocre; il y a un amaigrissement qui se prononce rapidement avec une physionomie qui reste bonne et une activité d'existence qui se soutient. — Il n'y a pas de douleur.

« Il n'y a pas lieu d'enlever une portion quelconque de la tumeur; d'abord celle-ci n'est pas volumineuse; elle est plus infiltrée et diffuse que saillante; en outre, une opération en plein tissu pathologique nous laisserait une plaie qui ne se fermerait pas. Enfin la malade ne s'y prêterait pas volontiers. » (Extrait d'une lettre de M. Bouilly à M. Ch. Richet.)

25 *juin*. — Les injections pratiquées seulement tous les deux jours, jusqu'au 18 juin, sont suspendues. On les reprend au bout de huit jours.

20 *juillet*. — Les injections ont été journalières. Le mal continue ses progrès.

9 *août*. — Sur l'avis de M. Bouilly, le traitement est interrompu. La malade part en Suisse.

6 *septembre*. — Durant la suspension du traitement, diverses néoplasies ont apparu à la région mammaire et dans l'aisselle, et se sont ulcérées.

A la demande de la malade, les injections sont reprises tous les jours, à la dose de 5 centimètres cubes.

Une piqûre a été suivie de tuméfaction douloureuse, léger frisson, fièvre (39°), nausées.

23 *octobre*. — Les néoplasies restent presque stationnaires; une d'elles cependant forme une tumeur du volume d'une noisette, rougit et va s'ouvrir. L'état général reste relativement satisfaisant, bien que la malade continue à maigrir.

4 *novembre*. — L'ulcération axillaire s'est complètement cicatrisée. La néoplasie sous-jacente s'est affaissée; il reste une tuméfaction légèrement indurée sur une hauteur d'environ 3 centimètres. La tumeur signalée, du volume d'une grosse noisette, est incisée et donne issue à un liquide séro-purulent; l'incision est entourée d'un tissu induré. Au-dessous de la cicatrice principale, ulcération d'environ 1 centimètre de diamètre, donnant issue au même liquide et entourée d'un tissu végétant. Dans le tiers externe de la région, simple infiltration indurée du derme.

État général excellent, à part le léger degré d'amaigrissement.

5 *décembre.* — M. HALLOPEAU écrit à M. CH. RICHET :

« Mme B... lutte. — Plusieurs tumeurs ulcérées depuis quelques mois se sont affaissées, rétractées et cicatrisées ; il n'en reste que des traces.

« Une nouvelle tumeur, du volume d'une noix, s'est développée depuis quelques semaines et ulcérée sur une surface d'environ 15 millimètres de diamètre ; mais cette production est également depuis quelques jours en voie de régression, et il y a lieu d'espérer qu'elle s'affaissera comme les autres.

« Le poids de la malade, mesuré rigoureusement, a augmenté de 500 grammes dans le cours du mois dernier. C'est dire que l'état général est aussi satisfaisant que possible.

« En somme, résultats relativement satisfaisants. »

Cette amélioration ne s'est pas maintenue. Au bout de quelque temps, devant l'inutilité des injections, le traitement a été abandonné. La malade est morte au dixième mois.

OBSERVATION C. — CANCER DU SEIN

Récidive. — Tumeur adhérente au thorax. — Eradication incomplète. Cicatrisation sur l'implantation même.

(M. NOAMÉ, DE JÉRUSALEM.)

Mme X..., âgée de 40 ans, subit en 1889, pour un cancer, l'extirpation du sein droit, avec évidement de l'aisselle. En 1892, le sein gauche fut atteint et extirpé à son tour.

Le 14 août 1895, elle vint me consulter pour une tumeur cancéreuse ayant récidivé depuis huit mois. Cette tumeur s'étend à droite et en avant, de la cinquième à la première côte, et *adhère aux parties profondes.* Plus bas, l'on en constate une autre, du volume d'une noisette, faisant corps avec la septième côte ; au même niveau que celle-ci, mais en arrière, du côté de la ligne axillaire, quelques petits ganglions infiltrés. La malade se plaignait en même temps, dans la région atteinte, de névralgies intenses, s'irradiant au dos et au bras droit, en empêchant le sommeil.

L'indication opératoire était, comme on le comprend, de *décortiquer une partie de la paroi thoracique.*

Voulant expérimenter le sérum anticancéreux, j'ai modifié le plan de mon opération. Celle-ci eut lieu le 17 du même mois. La tumeur, qui faisait corps avec les muscles pectoraux, en fut méticuleusement disséquée, puis séparée des côtes auxquelles elle adhérait assez intimement. On vit alors les troisième et quatrième côtes recouvertes de leur périoste.

Les deux bords de la plaie, distants de 5 à 6 centimètres, furent réunis à la soie et au fil d'argent. La réunion eut lieu par première intention; seulement, au niveau des troisième et quatrième côtes, où la peau ne pouvait pas adhérer, les deux bords de la plaie s'écartèrent le dixième jours, lors de l'extraction des fils.

La tumeur extirpée fut traitée suivant la méthode de MM. Ch. Richet et Héricourt, et inoculée à trois chiens.

Mon opérée reçut, depuis le 25 août jusqu'au 20 septembre, 32 centimètres cubes de sérum autour de la plaie.

Des bourgeons charnus se formèrent là où les deux bords étaient écartés. J'ai eu peur, tout d'abord, qu'ils ne fussent de nature cancéreuse; mais bientôt ils furent envahis par la peau, et la plaie fut complètement cicatrisée vers la fin de septembre.

En outre, 3 centimètres cubes de sérum furent injectés autour de la petite tumeur adhérant à la septième côte; elle s'aplatit et pâlit de couleur. 3 autres centimètres cubes de sérum furent encore injectés autour des ganglions, qui diminuèrent légèrement de volume. Ici, le résultat fut peu satitfaisant, vu la petite quantité de sérum injectée. Néanmoins, les douleurs dont se plaignait la malade disparurent presque entièrement. L'appétit se retablit et les forces revinrent.

Mais ce qui me fait surtout conclure en faveur de l'action curative du sérum anticancéreux, c'est la cicatrisation complète de la plaie.

J'aurais dû réséquer quelques côtes et décortiquer une partie des muscles intercostaux. N'ayant rien fait de tout cela, et la plaie s'étant cicatrisée, je ne saurais l'attribuer qu'au traitement sérothérapique.

Le cas de M. Noamé est intéressant au point de vue biologique en ce que l'animal a été inoculé avec la tumeur même de la malade traitée; au point de vue clinique, en ce qu'il constitue une tentative de combinaison de l'intervention chirurgicale et de la sérothérapie. L'avenir seul dira si cette dernière a réellement pu transformer une opération palliative en opération curative.

Aux dernières nouvelles, la cicatrisation se maintient et la récidive ne s'est pas encore déclarée. M. Noamé écrit qu'au cas où la petite tumeur et les glandes situées au niveau de la septième côte reprendraient leur évolution primitive, il répétera le mode de traitement, c'est-à-dire extirpation partielle et sérothérapie.

OBSERVATION D. — CANCER DU LARYNX

Tumeur ulcérée de la base de la langue. — Cicatrisation.

(M. Noquet et M. Héricourt)

M. N..., 61 ans. Aucune maladie antérieure; pas de syphilis, a cependant subi, sans résultat, un traitement mixte.

10 *octobre*. — On constate la présence d'une tumeur qui commence au niveau de l'épiglotte, qui est tout entière envahie, et se prolonge à gauche sur la base de la langue pour ne s'arrêter qu'à une petite distance de l'endroit où la face supérieure de cet organe devient horizontale. De couleur rosée, cette tumeur est légèrement bosselée à sa surface et s'implante par une base large. Son volume est celui d'une grosse noix. Elle présente, à son centre, une ulcération grisâtre, assez profonde, ayant à peu près la surface d'une pièce de 1 franc, et saignant facilement.

Ganglions sous-maxillaires engorgés de chaque côté, et gros comme une noix.

Voix très altérée, parole très pénible.

Dix injections de sérum sont faites à M. N..., du 10 octobre au 1er novembre, au cours desquelles on voit la tumeur du larynx et les ganglions diminuer de volume à vue d'œil. L'expectoration cesse d'abord d'être sanglante et se tarit bientôt.

Enfin, le 2 novembre, les ganglions sous-maxillaires ont à peine le volume d'une noisette, *la tumeur de l'épiglotte a diminué de moitié, et l'ulcération dont elle était le siège est complètement cicatrisée.*

Cette transformation a été également constatée par M. Noquet, de Lille, qui a examiné le malade avant et après le traitement.

9 *janvier* 1896. — La langue et l'épiglotte n'offrent aucune ulcération, aucun gonflement, mais il s'est formé sur la paroi latérale gauche du pharynx une saillie grosse comme une noisette, portant une ulcération grisâtre, de l'étendue d'une pièce de 20 centimes. On reprend les injections; mais cette fois elles ne donnent aucun résultat localement.

28 *Mai*. — Le néoplasme du pharynx est devenu très volumineux. La déglutition est difficile. De gros paquets ganglionnaires se sont formés de chaque côté du cou. La salivation est incessante, séro-sanguinolente; elle rend le sommeil impossible. Amaigrissement.

Le sérum ne fait plus aucun effet.

OBSERVATION E. — CANCER DE LA LANGUE

Epithélioma ulcéré, cicatrisation partielle, amélioration considérable de l'état général. — Rechute.

(M. P. Langlois.)

M. Q..., âgé de 48 ans. Antécédents héréditaires nuls. En 1895, on constate une induration siégeant sur le bord latéral gauche de la langue. Traitement par KI, bien que la syphilis ne soit pas reconnue. Aucune amélioration.

Janvier 1896. — L'induration persiste, envahit tout le bord latéral.

Mars 1896. — Cancer de la langue (épithélioma) ayant envahi la base de la langue et les piliers antérieurs du pharynx. Déclaré inopérable par M. MARCHAND.

Mai 1896. — Première observation du malade, tout le bord latéral est pris, ainsi que la base de la langue, le pilier antérieur présente une ulcération à bords indurés, à aspect grisâtre, avec quelques bourgeons saignants. La masse ganglionnaire, derrière l'angle postérieur de la mâchoire, diffuse, impossible à délimiter; ganglion sur le bord postérieur du sterno-mastoïdien, de la grosseur d'un œuf de pigeon.

Impossible d'ouvrir largement la bouche; le malade ne peut avaler que des aliments liquides ou de la viande hachée. Douleurs occipitales violentes empêchant le sommeil.

État moral très bas, surtout depuis une hémorrhagie linguale abondante; ne dort qu'avec le chloral.

Amaigrissement rapide en deux mois. Force (constatée à l'ergographe) très faible.

Injection de sérum trois fois par semaine, 2 à 4 centimètres cubes.

Juin. — Dès la douzième injection, l'amélioration générale se manifeste. Le sommeil spontané est obtenu. La voix est plus facile, le malade mange de la *croûte de pain*, ce qu'il n'avait pu faire depuis deux mois; il se détache de la base de la langue des parcelles d'*épithélioma* (une fois, hémorragie consécutive à l'arrachement d'un de ces morceaux par le malade).

Juillet. — L'amélioration persiste, les ganglions du cou *ont disparu*. La masse indurée de l'angle de la mâchoire est moins volumineuse, se détermine mieux. Le malade se considère comme en *pleine voie de guérison*. Cicatrisation presque totale dans les parties antérieures de la langue, salivation très diminuée.

Août. — Dès la fin de juillet, l'amélioration s'arrête. Les ganglions n'augmentent pas, mais la base de la langue présente une induration plus forte s'étendant vers la droite.

Les douleurs occipitales et l'insomnie reparaissent. Pas d'hémorragie.

Au bout de quelques semaines, le traitement ne donne plus rien.

Septembre. — Le traitement est arrêté pendant un mois, le malade étant à la campagne.

L'alimentation est devenue plus difficile, les aliments solides passent difficilement. Il en est de même des liquides; seuls les bouillons passent.

Traitement combiné : deux injections par semaine; cinq fois 4 centimètres cubes, par voie gastrique.

Sous l'influence de cette nouvelle période de traitement, les forces reviennent, les douleurs de tête, quoique persistantes, sont légèrement diminuées. Au point de vue local, le bord antérieur de la langue est presque cicatrisé, mais la base présente toujours un noyau volumineux. Le pilier antérieur est presque totalement détruit.

La salivation est abondante, surtout parce que le malade évite les mouvements de déglutition; la salive est gluante, visqueuse, et non purulente.

— Depuis la rédaction de cette observation, l'état du malade, avec quelques oscillations, a été s'aggravant jusqu'à la cachexie et la mort.

Cependant, la nouvelle évolution du mal était à marche plus lente. Le malade a mis longtemps à se retrouver dans la position déplorable d'où la sérothérapie l'avait une première fois tiré. Il lui a certainement dû une survie de six ou huit mois.

OBSERVATION F. — CANCER DU RECTUM

Épithélioma inopérable. — Améliorations des troubles fonctionnels, de l'état local et général.

(MM. Delamarre et Héricourt.)

M. J..., 60 ans, atteint d'un épithélioma annulaire du rectum, rétrécissant considérablement le calibre de l'intestin, au point de rendre les évacuations presque impossibles sans purgation, avec adhérences périphériques et engorgement ganglionnaire. Gastrorrhée intermittente. État cachectique très avancé. Le malade, dont le teint est jaune paille, ne peut se lever de sur son lit; déclaré inopérable par M. Terrier.

Soumis à la sérothérapie depuis le 25 juillet, jusqu'à la fin d'octobre 1895.

Dès le début du traitement, les fonctions intestinales se sont rétablies, et, le 1er novembre, on peut constater une diminution notable du rétrécissement rectal, et un amollissement considérable du néoplasme.

Les matières passent d'ailleurs facilement, bien que toujours liquides, mais sans purgatif. L'anneau néoplasique est parfaitement mobile, et toutes les adhérences ont disparu; les ganglions abdominaux ont diminué de plus de moitié; enfin, l'état général s'est tellement amélioré que le malade a pu reprendre ses occupations.

M. Delamarre, de Saint-Germain, qui a vu le malade au commencement et à la fin du traitement, caractérise l'amélioration de l'état local en disant que maintenant, n'était la présence de ganglions abdominaux encore un peu volumineux, on ne pourrait hésiter à enlever la partie malade[1].

1. Actuellement, août 1897, ce malade vit encore, quoiqu'il soit dans un état assez misérable.

OBSERVATION G. — CANCER DE L'ESTOMAC

Épithélioma envahissant le duodénum. — Gastro-entérostomie. Sédation des douleurs et des troubles fonctionnels.

(M. Héricourt.)

M. V..., 55 ans, souffre depuis quinze mois d'un cancer de l'intestin. Le 6 mai, le professeur Bertini, de Rome, tente l'opération, constate qu'il s'agit d'un épithélioma occupant la moitié de la partie antérieure de l'estomac, rétrécissant le pylore, envahissant le duodénum. Il se contente de faire la gastro-entérostomie par le procédé de M. Murphy.

Le 14 août, je vois le malade : teint cachectique, douleurs continues, cruelles, dans le dos et dans la région épigastrique ; vomit deux ou trois fois chaque jour.

Le ventre est tendu, dur, et l'exploration de la tumeur est impossible.

Du 27 août au 20 septembre, 20 injections sont faites à ce malade, au cours desquelles les *douleurs s'amendent progressivement jusqu'à disparition complète. Les vomissements cessent dès les premières injections pour ne plus reparaître ; les digestions, bien que toujours pénibles, se font cependant.* Le teint du malade se colore, et les forces reviennent assez pour que M. V..., qui pouvait à peine se mouvoir au commencement du traitement, puisse entreprendre un voyage pour aller passer l'automne en Suisse.

Au moment du départ, l'abdomen était notablement assoupli ; mais toute délimitation de la tumeur est encore impossible.

Deux autres séries d'injections ont été pratiquées. Actuellement (juillet 1896), le malade écrit qu'il est à peu près toujours dans le même état.

OBSERVATION H. — CANCER DE L'UTÉRUS

Culs-de-sac vaginaux et cloisons envahis. — Hémorragies abondantes. Douleurs très vives. — Arrêt des pertes et des douleurs. — Cicatrisation.

(M. Héricourt.)

Mme H..., âgée de 40 ans. Atteinte d'un épithélioma à marche très rapide, dont elle ne souffre que depuis trois mois. Amaigrissement, anémie marquée.

Au toucher, on constate une destruction complète du museau de tanche. Le tissu morbide, à surface couverte des rugosités, a envahi les culs-de-sac, la cloison recto-vaginale, et immobilise le bas-fond de la vessie. Ces surfaces saignent au moindre contact.

La malade subit chaque jour des pertes de sang considérables, et rend parfois des caillots de la grosseur du poing. Elle souffre de douleurs très vives, continues, et fréquemment sous forme de crises violentes dans le bas-ventre et la région des reins. Nuits absolument sans sommeil.

La malade ne peut uriner sans la sonde; la défécation est impossible sans lavements.

Le traitement est commencé depuis plus d'un mois, à raison de trois injections de 2 centimètres cubes par semaine. Légère urticaire après la troisième injection, et qui a coïncidé avec la cessation des pertes et la diminution des douleurs. Les crises du bas-ventre sont plus espacées et plus tolérables; elles ne s'accompagnent plus d'irradiation du côté des reins.

La miction est devenue plus facile; le sondage est rarement nécessaire. Les selles sont plus régulières.

Après la huitième injection, toutes les douleurs ont complètement disparu. Les nuits sont excellentes. Les pertes ne se sont plus montrées; il persiste seulement un peu d'écoulement séro-purulent. La malade se lève.

Actuellement, le toucher, au lieu de la sensation d'une suface rugueuse, fait percevoir dans la région des culs-de-sac un tissu presque complètement lisse, encore induré, mais assez souple et mobilisable.

L'état général s'est incomparablement amélioré. Le traitement est continué, et tout fait espérer que la phase de réparation se poursuivra quelque temps encore.

Dans un cas analogue, A. Pinard a également obtenu une grande amélioration.

OBSERVATION I. — TUMEUR SOUS-MAXILLAIRE

Sarcome inopérable. — Déviation du larynx. — Phénomènes de compression. — Diminution de la tumeur. — Retour du larynx sur la ligne médiane. — Amélioration temporaire.

(M. Beretta.)

M. S..., âgé de 65 ans. Pas d'antécédents héréditaires. A été opéré deux fois pour une tumeur de la mâchoire inférieure et a subi une résection partielle du maxillaire il y a six mois.

Actuellement, il présente à la région sous-maxillaire droite une masse de forme allongée mesurant environ 10 centimètres de long sur 5 de large, disposée à peu près parallèlement à la direction de la mâchoire et s'étendant de haut en bas, de dehors en dedans et d'arrière en

avant, depuis le sommet de l'apophyse mastoïde jusqu'au voisinage du larynx. Son extrémité inférieure arrondie en forme de bout de boudin, se détache un peu des plans voisins. La consistance de la tumeur est ferme ; la peau, à son niveau, est violacée, adhérente ; s'amincit vers le bout inférieur où l'on perçoit de la rénitence, presque de la fluctuation.

La masse est reliée aux tissus voisins par une infiltration diffuse, assez résistante.

Le larynx est fortement dévié vers la gauche ; il a subi une torsion sur lui-même, et le cartilage thyroïde regarde à gauche. Le malade se plaint de tiraillements, de douleurs continues, d'élancements. Sa voix est altérée, sa respiration est très gênée. Il est sujet à des crises de suffocation. La mastication se fait mal; la déglutition est très pénible.

A l'intérieur de la bouche existe une fistulette qui, paraît-il, ne s'est jamais fermée depuis la résection du maxillaire.

État général assez mauvais, mais non cachectique. Teint encore coloré. Le malade peut sortir. Pas d'albumine dans les urines.

Juillet. — Les injections de sérum sont pratiquées trois fois par semaine, à raison de 1 centimètre cube chacune pendant la première, et accrues de $0^{cm},35$, à chacune des semaines suivantes, jusqu'à 3 centimètres cubes.

Elles sont pratiquées dans le dos, vers la région de l'omoplate, en alternant le côté. Jamais d'urticaire; jamais d'induration. Aucune réaction immédiate ni consécutive pendant les premières semaines. Plus tard, le malade se plaint de malaises quelques heures après l'injection, de céphalalgie; rarement j'ai constaté un léger mouvement fébrile. Ces troubles vagues se dissipaient ordinairement le jour même ; une seule fois ils ont persisté jusqu'au surlendemain.

Dès la quatrième injection, on constate une diminution de l'empâtement périphérique de la tumeur. Sa consistance est moindre, elle permet l'empreinte des doigts. La tumeur proprement dite se délimite mieux. Elle mesure 8 centimètres sur 4. On assiste progressivement au retour du larynx dans la ligne médiane.

La malade éprouve un soulagement immédiat. Les phénomènes de compression laryngée cessent. La respiration est facile, la déglutition se fait mieux. L'appétit revient, et l'état général ne tarde pas à s'améliorer.

Le malade tient à venir au laboratoire de physiologie exprimer sa reconnaissance à MM. Ch. Richet et Héricourt.

Un travail actif de résorption et d'infiltrations nouvelles se passe à la périphérie de la tumeur. Finalement celle-ci est complètement dégagée des tissus voisins. Elle s'est réduite notablement à sa partie supérieure. A la fin du mois d'août, elle dépasse à peine, de ce côté, l'angle de la mâchoire. De plus elle s'est considérablement aplatie. Seul le bout inférieur reste saillant.

L'état général a continué à s'améliorer. On constate une augmentation de poids de 500 grammes.

Durant la première quinzaine de septembre, les choses restent stationnaires. Le malade s'impatiente et s'attriste de ne plus rien obtenir. De plus, la peau, qui a continué à s'amincir à l'extrémité inférieure de la tumeur, finit par s'ouvrir et donne passage à un liquide roussâtre, montrant au microscope des globules rouges, très peu de leucocytes et un grand nombre de cellules sarcomateuses adultes, polymorphes. Un suintement continuel s'établit et oblige à des pansements qui achèvent d'irriter le malade.

Il remarque que l'écoulement est plus abondant le soir des piqûres; quelques heures après, il éprouve un état de malaise, caractérisé par de la gêne respiratoire, un peu de congestion de la face, un accroissement de la tension artérielle.

Vers la fin de septembre, les forces semblent diminuer. Le malade demande une courte suspension du traitement, et a l'imprudence de la faire coïncider avec un jeûne rituel très sévère.

Le résultat de cette pratique est d'accentuer l'état de faiblesse. D'autre part la périphérie de la tumeur s'infiltre de nouveau, le larynx est encore dévié, tordu sur lui-même; la respiration est de plus en plus gênée. Cornage.

Octobre. — Le traitement est rendu plus intense (4 centimètres cubes à la fois). Une légère amélioration se produit. Le malade, qui ne pouvait plus sortir, peut reprendre ses promenades. Le larynx revient une seconde fois à sa place.

L'ouverture qui s'est formée sur la tumeur s'agrandit de jour en jour. Elle mesure, au 15 octobre, près de 3 centimètres horizontalement sur 1^{cm},5 de haut. Ses bords restent pâles, non bourgeonnants; la tumeur s'évide progressivement; elle subit une sorte de fonte et d'élimination. L'écoulement commence à devenir moins séreux, plus purulent. Le fond apparaît rouge, granuleux, de bon aspect; mais sur les bords on ne constate aucune tendance à la cicatrisation. Pourtant la tumeur n'augmente pas, au moins à l'extérieur ; peut-être gagne-t-elle dans la profondeur. Ce qui le ferait supposer, c'est qu'au bout d'une quinzaine de jours, le larynx se dévie lentement, progressivement.

Le malade s'affaiblit visiblement. Il mange encore assez bien, et conserve son teint coloré; mais il maigrit et s'affecte de plus en plus.

Vers la fin d'octobre, une hémorragie par la plaie décide de l'abandon du traitement, qui du reste ne semblait plus rien donner. Aidait-il à retarder la cachexie? Toujours est-il qu'après sa suppression le malade va rapidement plus mal, ne tarde pas à prendre la teinte caractéristique, et meurt le 1er décembre.

OBSERVATION J. — TUMEUR DE L'AMYGDALE

Nécrose de la tumeur. — Réduction des ganglions. — Guérison apparente.

(M. Luzzani, de Como, Italie.)

Mme G..., âgée de 43 ans ; poids : 89 kilos ; taille, 1m,80. A été sujette à des hémorragies intenses. Actuellement elle est atteinte d'une néoplasie de l'amygdale droite, avec infiltration ganglionnaire constituant une tumeur dure et immobilisée. Diagnostic microscopique : *Sarcome à petites cellules.* (Dr de Gregori.)

La malade est dans d'assez bonnes conditions générales. Analyse des urines négative. C'est une névropathe, et, la veille de la première injection, elle est prise d'urticaire.

A partir du 16 novembre 1895, injections quotidiennes. Après la troisième, une urticaire plus forte se déclare, et sur la tonsille malade se forment des plaques d'exsudat, jaunes sur le fond rouge. Après la quatrième, un peu de fièvre ; enflure considérable des deux amygdales rougeur de la muqueuse et quelques crachements sanglants, du fait de la chute des exsudats. La malade va bien, mais sa respiration est gênée.

Après la septième injection, des phénomènes remarquables apparaissent : la surface de l'amygdale devient noirâtre ; les ganglions engorgés augmentent de volume ; la malade est prise d'accès de suffocation en raison du gonflement des tonsilles ; la fièvre est modérée (38° à 38°,5) le traitement est suspendu.

Dans les jours qui suivent, on assiste à l'élimination de la partie nécrosée de l'amygdale et à sa réduction de plus de la moitié de son volume.

Après un repos de dix jours, on reprend les injections tous les trois jours. Elle n'amènent qu'un peu de congestion de la muqueuse laryngée.

Après la douzième injection, les phénomènes sont encore plus marqués que précédemment. Un véritable ecthyma se déclare avec gonflement des articulations du coude et du poignet, kératite de l'œil droit, ulcération du voile du palais et affaiblissement général. Le traitement est suspendu.

Cependant, la tumeur s'est presque détruite, les ganglions cervicaux se réduisent au cinquième de leur volume primitif. La malade reste trente-six jours dans un état de malaise, avec fièvre vespérale et déperdition des forces. Elle a beaucoup maigri.

A partir du deuxième mois, elle commence à se bien nourrir et à reprendre des forces.

Au cinquième mois, elle a presque recouvré son état général antérieur.

Localement, la tumeur de l'amygdale a totalement disparu ; il n'y a

même plus d'amygdale. Quant à la masse ganglionnaire du cou, elle s'est réduite à trois petits ganglions de la grosseur d'un pois. Succès supérieur à toute espérance.

La malade de M. Luzzani a été suivie par M. L. Riva et vue en consultation par M. Lupo, de Milan, lequel avait confirmé le diagnostic du médecin traitant.

La récidive de ce cas favorable ne nous a pas encore été signalée.

OBSERVATION K. — TUMEUR DU REIN

Amélioration à diverses reprises de l'état général. — Évolution lente.

(M. Calmeau, M. Beretta.)

M. L..., âgé de 57 ans. *Antécédents héréditaires :* sa mère aurait eu un cancer de l'estomac ; une de ses grand'mères serait morte du cancer.

Antécédents personnels : grand, robuste, dit s'être toujours bien porté. Dans la seconde moitié de l'année dernière, il rendit à deux reprises du sang dans son urine. Il en rendit encore une troisième fois en janvier 1895. Néanmoins, il ne semblait pas malade. Vers le mois de mars, à la suite de fatigues et de refroidissements, il sentit ses forces décroître. En même temps son teint, qui avait toujours été peu coloré, pâlit davantage. Cet état l'engagea à consulter M. Calmeau, puis M. Bouilly. Diagnostic clinique : sarcome du rein gauche.

5 *juillet* 1895. — Consultation de M. Bouilly.

On sent dans la partie gauche de l'abdomen une tumeur formée par le rein ; elle descend jusqu'à quatre travers de doigt au-dessous des fausses côtes, et s'étend transversalement jusqu'à quatre travers de doigt de la ligne médiane. Elle forme en arrière une saillie très facilement appréciable à la région lombaire, mobile, sans adhérences. Au-dessous de la masse, dans la fosse iliaque gauche, dans la région des vaisseaux iliaques, un ganglion, facilement appréciable, sensible à la pression, de la forme et du volume d'une olive. La masse représente dans son ensemble un rein doublé de volume.

État général : les forces du malade diminuent depuis quelques jours ; il mange fort peu.

M. Bouilly estime qu'il y a lieu d'essayer le traitement sérothérapique.

Huit injections sont faites du 13 au 27 juillet, à raison d'une injecion tous les deux jours. On la pratique au-dessous de l'omoplate.

La deuxième piqûre est suivie d'une urticaire localisée au point d'injection, sans réaction générale, et qui dure un jour. Après la cin-

quième piqûre, une urticaire apparaît sur les membres inférieurs seulement, accompagnée de vives démangeaisons. Durée : une heure. Pas de fièvre, rien au niveau de la piqûre.

Tous les matins, pendant une heure ou deux, le malade éprouve de la surdité et des bourdonnements d'oreille. Sensibilité exagérée au niveau de la piqûre.

27 *juillet*. — Mauvaise journée suivie d'une mauvaise nuit, à la suite de la huitième injection. Fièvre, douleur dans le dos au niveau de la piqûre.

4 *août*. — Le lendemain de la onzième injection, le malade éprouve pendant une demi-journée environ, de vives douleurs dans la tumeur.

5 *août*. — Visite de M. Bouilly. Le malade lui paraît plus faible, plus amaigri; la tumeur plutôt un peu augmentée. Le ganglion signalé est toujours douloureux. Urines très chargées.

M. Beretta fait l'examen microscopique des urines. Il trouve des cellules de desquamation vésicale. Pas de fragment néoplasique, quelques cellules de revêtement des tubes du rein.

15 *août*. — Le malade se sent un peu plus fort. Il dort mieux. L'urine est très chargée. L'exploration est plus facile; la paroi abdominale est plus souple, la tumeur plus accessible. Elle ne paraît pas diminuée. Mais il est impossible de retrouver le ganglion iliaque; le malade ne souffre pas pendant cette exploration, tandis que précédemment le ganglion était douloureux. Par contre, à la partie supérieure et un peu en dehors de la tumeur, on trouve, à deux travers de doigt environ de distance, un noyau dur, néoplasique. Le malade accuse quelques douleurs spontanées à la partie supérieure et externe de la cuisse Les injections sont reprises.

17 *août*. — Le malade mange un peu de viande, ce qui ne lui était, pas arrivé depuis longtemps. Il se sent mieux.

Immédiatement après la piqûre du 17, il éprouve un malaise intense, rougit, s'agite, a des sensations extrêmement pénibles dans les jambes. Ce malaise se dissipe en quelques minutes.

21 *août*. — La piqûre est suivie, dans la soirée, de la formation d'une large plaque indurée. Les piqûres suivantes sont suivies également d'une induration qui met quatre à cinq jours à se dissiper. Le malade souffre et redoute désormais les injections.

15 *septembre*. — Le malade continue à mieux manger. Il prend quelques forces. Son teint est toujours jaune, mais la figure est moins mauvaise. Depuis une quinzaine de jours, il peut faire de courtes promenades à pied, de plus longues en voiture, alors qu'il ne sortait plus depuis longtemps. Urines claires.

La tumeur n'augmente pas. En somme, le malade se sent mieux, et son état présente une amélioration réelle.

7 *octobre*. — L'amélioration se maintient. Teint moins jaune; le malade mange de la viande et sort presque tous les jours. Urines abso-

lument claires. La tumeur semble plutôt diminuée. Injections bien supportées.

29 *octobre.* — Les injections donnent peu de réaction locale ; l'induration, du volume d'un petit œuf, persiste jusqu'au soir, mais on n'en trouve plus trace le lendemain. Depuis quelques jours, il se produit, environ un quart d'heure après la piqûre, un état de malaise caractérisé par de la chaleur, une sensation de courant électrique dans les membres, et un peu d'angoisse. Un cordial (eau de mélisse) administré aussitôt après l'injection réussit à empêcher cet état, ou plutôt à le retarder, car on le voit reparaître vers le soir.

5 *novembre.* — L'état de malaise à la suite des injections persiste. L'accès se produit environ six heures après, dans la soirée, jamais le lendemain. Il est caractérisé par une accélération et un affaiblissement du pouls, de l'angoisse cardiaque et une tendance à la lipothymie. La respiration n'est pas gênée. Le malade est très frappé de ces phénomènes. Les injections sont suspendues.

14 *décembre.* — Le malade a perdu l'appétit, mange fort peu, et s'affaiblit rapidement. Dans ces conditions, on revient aux injections, à quatre jours d'intervalle l'une de l'autre. Pas d'effets sensibles. État local stationnaire.

12 *janvier* 1896. — Le malade est dans un état de faiblesse extrême. Il ne prend comme nourriture qu'un peu de chocolat et de lait.

M. le professeur Hayem, consulté, recommande de continuer les injections ; il prescrit un régime : viandes, œufs, herbacés, compotes et képhir. Les injections sont faites avec du sérum dilué au cinquième avec de l'eau distillée.

1er *février.* — Cinq injections ont été faites depuis le 16 janvier ; elles sont toujours suivies de l'état de malaise. Cependant l'appétit est revenu. Le malade mange bien et reprend quelques forces. L'état local reste le même.

2 *mars.* — Les injections ont été continuées tous les quatre jours. Le malade, se sentant mieux, insiste pour qu'elles soient suspendues quelque temps.

24 *mars.* — Le malade a fait dans son escalier une chute qui s'est accompagnée d'un peu de courbature et d'embarras gastrique, lequel d'ailleurs n'a pas persisté. Cependant, comme il paraît s'affaiblir de nouveau, on reprend les injections tous les quatre jours. La tumeur a peut-être un peu grossi.

9 *avril.* — Le malade est fatigué du képhir, qu'il vomit. Mais, malgré les injections, il ne reprend pas de forces. Les piqûres sont douloureuses pendant quelques jours, mais n'ont pas d'autres suites.

29 *avril.* — Le malade éprouve depuis longtemps des engourdissements dans les mains, surtout la gauche. La sensibilité tactile semble diminuée. Il est faible sur ses jambes, et ne peut marcher sans s'appuyer sur quelqu'un. A plusieurs reprises, il a été pris d'une sorte de crise

nerveuse : un tremblement agite sa tête et ses bras, et le laisse épuisé. La dernière de ces crises (26 avril), qui a été plus forte, a duré environ une heure.

L'urine présente pour la premières fois des traces d'albumine.

Les premières piqûres sont restées douloureuses pendant cinq à six jours. Le sérum rouge (chien) semble être mieux toléré que les autres (cheval et âne) et produire moins de douleurs.

A la demande du malade, on cesse les injections.

Depuis, l'état de ce malade a été en s'aggravant. Il est bientôt arrivé au dernier degré de la faiblesse et de la cachexie. J'apprends qu'il vient de succomber.

En somme, le traitement sérothérapique a été continué, avec des interruptions fréquentes, pendant près d'une année. Il a certainement amélioré, à diverses reprises, l'état général du malade, et peut-être retardé l'évolution du mal.

OBSERVATION I. — POLYPE NASO-PHARYNGIEN DÉGÉNÉRÉ

Amélioration considérable de l'état général. — Arrêt de l'évolution du néoplasme.

(Service de M. Berger.)

Garçon de 19 ans. En décembre 1894, il est opéré par MM. Berger et Peqdé pour un polype naso-pharyngien. A ce moment, il y avait une saillie de la joue droite et un peu d'exophthalmie, et un prolongement nasal ne dépassant pas l'orifice des narines. L'opération consista en une résection partielle du maxillaire inférieur (on laissa l'arcade dentaire et la voûte palatine) et l'extirpation du fibrome avec ses prolongements.

Le malade guérit et se porte bien jusqu'à il y a deux mois.

A la fin de janvier 1896, le malade s'aperçoit que sa joue grossit, et qu'il saigne facilement et souvent du nez. Depuis, l'augmentation a été rapide, et les saignements ont continué. Entré à l'hôpital de la Pitié le 10 mars.

État cachectique. Maigreur. La joue droite est soulevée par une tumeur considérable, du volume du poing. Exophthalmie très prononcée. Le malade ne distingue rien de l'œil droit. Saillie de la région temporelle. Abaissement du voile du palais et de l'arcade dentaire du côté droit. A la palpation, la tumeur est molle, presque fluctuante.

Les jours qui suivent son entrée, les hémorragies continuent, et la tumeur augmente à vue d'œil. L'augmentation de volume est surtout

appréciable du côté de la narine. On y voit, en effet, un bourgeon qui ne tarde pas à faire issue par la narine droite, et acquiert en dehors de cette narine le volume de la dernière phalange du pouce.

M. Berger présente le malade à la Société de chirurgie, et prend l'avis de ses collègues qui, tous, déclarent la tumeur inopérable. On décide d'essayer le traitement sérothérapique.

Le 1er avril, on commence les injections.

Depuis, une injection est faite tous les jours dans la région sus-épineuse, tantôt d'un côté, tantôt d'un autre. Le malade supporte très bien ces injections; pas de réaction générale, pas de réaction locale.

Le 10 avril, on place un crayon de pâte de Canquoin au milieu du bourgeon nasal, et celui-ci tombe au bout de quatre ou cinq jours. Par le même moyen, on fait tomber une partie de la tumeur située dans le nez.

Depuis, arrêt complet de la tumeur. Non seulement le bourgeon nasal n'augmente plus, mais la tumeur semble diminuer et s'indurer. M. Berger qui a quitté le service pendant une dizaine de jours, trouve une amélioration notable à son retour, d'autant plus qu'il ne comptait pas retrouver le malade vivant.

D'autre part, les hémorragies ont diminué, puis cessé, et, l'appétit étant revenu, le malade engraisse.

Le 1er août, la tumeur peut être considérée comme ne devant plus grossir. Elle s'est indurée. L'état général du malade est fort bon, et M. Picqué, qui vient le voir, songe à une intervention[1].

Enfin l'administration *in extremis* du sérum a plus d'une fois permis de mettre en évidence ses propriétés stimulantes et toniques.

OBSERVATION M. — CANCER DE L'UTÉRUS

Injections de sérum in extremis. — Service de M. Duplay. (*Hôtel-Dieu.*)

(Beretta.)

Femme de 65 ans. Très amaigrie et affaiblie. Une hystérectomie sus-pubienne est pratiquée par M. Clado, chef des travaux de gynécologie. Opération très laborieuse et qui reste incomplète en raison de l'étendue du mal. Pédicule envahi par la néoplasie laissée dans la plaie. Les jours suivants, suppuration abondante. La température oscille autour

1. Depuis cette époque (décembre 1897), après différentes péripéties, le malade a tant bien que mal résisté, et son état n'est pas pire qu'il y a deux ans.

de 38°. On injecte du sérum artificiel. Cependant la malade va s'affaiblissant de plus en plus.

Au quatrième jour après l'opération, état très grave. T. 38°,4 au matin; sub-delirium. On attend la mort pour la journée. Dans ces conditions, je pratique des injections rapidement croissantes, de 1 à 5 centimètres cubes de sérum.

25 *novembre* 1895. — La malade ne pouvant être soulevée, l'injection est faite au bras. Nulle réaction locale. La malade est dans un état d'inconscience. Le soir T. 38°.

28 *novembre.* — Dès les premières injections, la circulation s'est relevée, l'état mental s'est beaucoup amélioré. On parvient à alimenter un peu la malade. La température a été en décroissant; elle est ce soir de 37°,8.

30 *novembre.* — L'état général paraît meilleur. T. 38°. La malade peut être soulevée et changée. On la sonde facilement.

2 *décembre.* — La température s'est élevée hier jusqu'à 38°,8. A la suite du pansement et de l'enlèvement des fils, elle est tombée ce soir à 37°,8.

8 *décembre.* — La plaie est en bon état; la suppuration diminue. Le pédicule néoplasique ne présente nullement les phénomènes de pullulation auxquels les chirurgiens s'attendaient. En somme, état satisfaisant. La température s'est un peu accrue depuis deux jours. Elle est ce soir de 38°,6. On réduit la quantité de sérum injecté.

11 *décembre.* — La malade va plus mal. La température s'est élevée le 10 au soir à 39°.8. Ce matin elle est retombée à 38°,6. On interrompt les injections.

14 *décembre.* — La malade a présenté de nouvelles oscillations de température. Il se fait évidemment des résorptions septiques. On pratique de nouveau des injections de 1 centimètre cube.

16 *décembre.* — La température varie peu, autour de 38°,8. La malade s'affaiblit de plus en plus.

18 *décembre.* — La malade meurt au vingt-huitième jour après l'opération, et au vingt-quatrième jour du traitement sérothérapique. La prolongation de son existence avait fait l'étonnement général.

OBSERVATION N. — CANCER DU RECTUM

Amélioration locale. — Évolution retardée.

(M. BALLUE.)

M. X..., 46 ans. Épithélioma du rectum siégeant à 5 centimètres environ de l'anus, et remontant au-dessus du cul-de-sac péritonéal. Le doigt ne peut atteindre la limite supérieure, qu'on devine cependant peu élevée, à 1 centimètre à peu près au-dessus. La tumeur est épaisse,

de forme annulaire ; la surface intestinale est dure, dense ; le doigt tombe dans des anfractuosités multiples en avant et, en arrière, dans une excavation plus profonde. Pas de rétrécissement notable.

Depuis deux ans, dit le malade, il existait des coliques et des selles liquides, puriformes, sanguinolentes quelquefois. Le malade n'a jusqu'alors subi aucun toucher rectal.

État général mauvais; teint cachectique; perte des forces. Douleurs anales vives; épreintes continuelles; selles toutes les deux heures, d'où privation de sommeil.

Le traitement spécifique essayé a diminué un peu les congestions. Puis des injections de Brown-Séquard ont été faites, sans résultat local. Le malade se refusant à toute intervention, on décide de recourir au sérum anti-cancéreux. Tout autre traitement est suspendu.

En juin 1895, huit injections de $4^{cm^3},5$, à deux jours d'intervalle. Pas de réaction locale, sauf une légère induration persistant vingt-quatre heures; une poussée d'urticaire qui dure pendant cinq jours.

En juillet, bons effets généraux; disparition des épreintes, légère diminution des selles. En août, ces phénomènes heureux ne persistent pas, l'état général s'aggrave, et cependant la tumeur est en voie de diminution évidente.

Dans la deuxième quinzaine d'août, nouvelles séries d'injections. Amélioration légère.

Vers la fin de septembre, on constate une amélioration notable de l'état local; la tumeur tend, par sa face interne, à devenir lisse; ses saillies s'effacent, l'épaisseur et la densité des parois intestinales diminuent. Le doigt atteint facilement la limite supérieure du néoplasme, et la déplace. La tumeur a fondu de plus d'un tiers en hauteur et en épaisseur. L'état général s'améliore, et les selles, plus naturelles, deviennent moins fréquentes. Les épreintes ont à peu près disparu.

En novembre surviennent quelques accidents de coprostase. Le malade, bien que se sentant mieux, se plaint de la fréquence des évacuation. Il est visité par J. Héricourt, qui conseille l'établissement d'un anus artificiel, et une intervention palliative du côté du rectum. Le malade refuse.

Troisième série d'injections (douze de 4 centimètres cubes à un jour d'intervalle). L'amélioration est moins nette que la première fois. Cependant la tumeur subit une nouvelle diminution.

En janvier 1896, la tumeur tend à reprendre son aspect bourgeonnant. Nouveaux accidents de coprostase; nouvelle série d'injections (10), qui amènent du calme et améliorent l'état général; l'état local reste stationnaire.

Enfin, en mars 1896, nouvelles injections (10), grâce auxquelles le malade reprend à nouveau des forces, et voit diminuer un bourrelet hémorrhoïdal assez volumineux qui s'était formé récemment (œdème).

Depuis quelques mois, il y a des alternatives d'arrêt des matières

fécales et de débâcles. Les purgatifs ont d'abord réussi, mais le malade s'abandonne, et ne veut plus rien faire. La diarrhée (glaires, mucosités, gaz) persiste ainsi que les épreintes. La tumeur est devenue plus dense.

En somme, le malade a été pendant près de huit mois favorablement influencé par le sérum, sans lequel la mort serait certainement survenue dans un délai de quelques mois. En se basant sur les résultats obtenus, il est permis de penser qu'une intervention faite au début et suivie d'une série d'injections, ou bien faite après la première série heureuse d'injections, aurait pu prolonger notablement l'existence.

CHAPITRE III

Effets du sérum anti-cancéreux[1].

Les observations résumées dans les tableaux de ma thèse inaugurale[1] atteignent le chiffre respectable de soixante-treize cas. Et si l'on considère que la plupart ont été recueillis, ou tout au moins contrôlés, par des médecins assez connus, quelques-uns jouissant d'une véritable autorité, si l'on remarque que ces observations, prise dans des conditions très diverses, concordent plus ou moins dans leur physionomie générale, présentent toujours de nombreux points de similitude, et tendent aux mêmes conclusions, il n'est pas téméraire de penser que ces conclusions résument assez bien l'opinion qu'on doit avoir sur les effets de la sérothérapie anti-néoplasique.

Quand on parcourt rapidement ces observations, en négligeant ce que chacune d'elles a de tout à fait spécial, pour ne retenir que les traits qui lui sont communs avec un grand nombre d'autres, on arrive à se former l'image d'un cas en quelque sorte typique.

Voici comment on pourrait se le représenter :

Un malade d'une cinquantaine d'années est atteint d'un

1. Paris, 1896. *Biblioth. Franc. et moderne*, 8°, 150 p.

néoplasme déclaré inopérable; il s'agit souvent d'une récidive, la tumeur est très avancée dans son évolution, adhérente aux parties voisines, parfois ulcérée; les ganglions correspondants sont atteinds. Le malade souffre beaucoup, dort peu, se nourrit mal, a maigri; son état général est mauvais, déjà cachectique. En un mot, le malade est condamné, sans autre traitement en perspective que les injections de morphine.

C'est dans ces déplorables conditions qu'on a recours au sérum anti-cancéreux. On pratique des injections à distance, tous les deux jours.

Dès les premières, les douleurs diminuent, cessent, le malade dort mieux, les fonctions nutritives se relèvent, les injections sont bien tolérées; vers la troisième ou la quatrième peut apparaître une urticaire plus ou moins généralisée, mais très fugace, sans autres phénomènes qu'une légère élévation thermique. Rarement cet incident se renouvelle. Quelques phénomènes subjectifs peuvent aussi être perçus du côté de la tumeur. Mais, fait remarquable, celle-ci cesse de s'accroître, et bientôt subit une régression manifeste. Les ganglions engorgés sont le siège de phénomènes analogues. De plus les ulcérations prennent un meilleur aspect, leur fond se dessèche, et sur les bords commence un véritable travail de cicatrisation. Enfin l'amélioration locale retentit sur l'état de la santé ; le sommeil, l'appétit, les forces reviennent peu à peu.

Cette triple modification : relèvement de l'état général, diminution du néoplasme, cicatrisation des plaies, continue à s'accentuer pendant quelques semaines. Puis on s'aperçoit que les progrès se ralentissent; on arrive bientôt à cette conviction que l'on n'obtient plus aucun effet. Cet état stationnaire peut durer des mois, avec des alternatives d'améliorations et de rechutes, mais il devient un jour évident qu'on perd du terrain; le travail de réparation a cessé, de nouvelles ulcérations, de nouveaux noyaux cancéreux se montrent; la

tumeur se remet à grossir, et la maladie reprend sa marche, un peu plus lentement sans doute, vers la cachexie finale.

Cliniquement, la sérothérapie n'a donc contre les néoplasmes que la valeur d'une médication palliative. Au point de vue de la physiologie pathologique, les effets réels, presque vent constants, du sérum anti-cancéreux, conservent tout leur intérêt. Nous les passerons en revue, en commençant par les réactions immédiates auxquelles il donne lieu dans l'organisme, pour aborder ensuite ses effets thérapeutiques.

EFFETS PHYSIOLOGIQUES

D'une manière générale, on peut dire que les injections de sérum anti-cancéreux sont bien tolérées. Cela tient uniquement à ce qu'on s'est toujours tenu très loin de la dose toxique pour l'homme. Il ne faut pas oublier, en effet, qu'il ne s'agit pas là d'un liquide indifférent, mais d'un médicament véritable, c'est-à-dire d'un poison.

Les propriétés toxiques des sérums ont été l'objet d'intéressantes recherches de la part de Rummo, Mosso, Ch. Richet et Héricourt, etc. L'étude de son pouvoir globulicide a été reprise récemment par Hayem, par Daremberg. On sait que ce pouvoir est détruit par la chaleur, tout comme les pouvoirs bactéricide, anti-toxique, glycolytique, coagulant, etc. Il faut donc se représenter le sérum non pas comme une simple solution de sels et d'albumine, mais comme un liquide organique, chargé de ferments nombreux, doué de propriétés physiologiques très diverses, dont quelques-unes d'ordre toxique. On doit dont s'attendre à voir l'organisme mettre en jeu, à la suite des injections, toutes ses ressources défensives.

A la vérité, les doses auxquelles le sérum est administré sont bien loin d'être dangereuses. On sait que la toxicité du sérum de chien, essayée sur un même organisme, varie d'un chien à l'autre, et même pour chaque animal, selon qu'il est

à jeun ou non, selon qu'il est nourri avec de la viande ou seulement avec du pain (Héricourt et Ch. Richet, *Études sur la Tuberculose*, 1890). En tout cas, une dose de 30 grammes par kilogramme cesse d'être dangereuse pour le lapin. On voit donc que l'organisme humain pourrait supporter sans danger des doses très considérables de sérum de chien. De fait, R. Lépine a pu en injecter, sans accident, plus de 100 grammes à la fois, directement dans la veine de ses tuberculeux. Or les doses employées avec le sérum anti-cancéreux n'ont jamais dépassé quelques centimètres cubes.

A ces faibles doses, les effets physiologiques immédiats du sérum sont peu accusés. L'un des mieux constatés est l'action stimulante exercée sur la circulation, et caractérisée par un relèvement du pouls, par des phénomènes subjectifs de chaleur, de plénitude, et plus tard par la résorption des œdèmes.

Dans l'observation XXXVIII, l'état de dépression extrême de la malade mettait en relief cette action stimulante immédiate. Le pouls, presque disparu, se relevait à chaque cuillerée de médicament (sérum dilué dans l'eau) et se maintenait pendant environ une demi-heure. En même temps la moribonde présentait une légère excitation, puis retombait dans un état plus ou moins comateux.

Nous reviendrons sur ces phénomènes d'excitation nerveuse, parce qu'ils nous paraissent fournir une explication très plausible des incidents plus intenses observés quelquefois : anxiété, angoisse, accès de suffocation, pouvant très exceptionnellement aller jusqu'à la syncope, tous effets que nous étudierons en parlant des complications rares. Pour le moment, nous ne nous occuperons que des inconvénients, effets peu sérieux en somme, des injections de sérum anti-cancéreux, et qui sont communs, du reste, à tous les sérums thérapeutiques : ils ont été bien résumés par le professeur Dubreuil, de Bordeaux, au Congrès tenu dans cette ville l'année dernière.

La douleur, immédiatement après la piqûre, est très modé-

rée. Le sérum, liquide organique, n'agit pas sur les éléments anatomiques et les terminaisons nerveuses à la façon des toxiques minéraux. La résorption se fait facilement, et ce n'est que lorsque le liquide a passé dans le torrent circulatoire que la réaction de l'organisme est mise en jeu. Cette réponse à une incitation aussi faible est généralement négligeable elle-même, et passe tout à fait inaperçue. Même lorsqu'elle se manifeste, il semble nécessaire que les effets de l'excitation aient eu d'abord le temps de s'accumuler, et ce n'est qu'à la troisième ou la quatrième injection que l'organisme se décide à répondre. Peut-être, à cet égard, les sérums d'âne et de cheval sont-ils plus actifs que celui du chien.

La réaction se réduit le plus souvent à un léger prurit dans la région de la piqûre, parfois à une rougeur diffuse, le tout ne durant que quelques heures au plus. Mais d'autres fois, dans le tiers des cas environ, la réaction est plus vive. Quelques heures après la piqûre, le malade éprouve du malaise, de l'agitation; il existe un peu d'œdème douloureux au point piqué; le thermomètre marque une élévation thermique de 1° ou 1°,5; enfin une éruption exanthémateuse polymorphe, généralement de forme ortiée, se déclare, soit seulement au voisinage de la piqûre, soit en des points éloignés. De tout ce tableau symptomatique qui alarme le malade, il ne reste plus trace le lendemain, au plus tard au bout de deux jours. C'est là l'urticaire fugace qui se manifeste à la suite de l'injection de tous les sérums thérapeutiques, et qui a été signalée pour la première fois par Ch. Richet et Héricourt (*Société de Biologie*, 17 janv. 1891).

Plus rarement, les accidents deviennent plus intenses. Le mouvement fébrile est plus marqué; la région de la piqûre est tuméfiée, rouge, douloureuse; les phénomènes fluxionnaires et douloureux retentissent au loin, dans la zône périphérique de la tumeur, les ganglions, les articulations, les masses musculaires. Le malade peut être pris de vomisse-

ments, de diarrhée; il éprouve de la céphalalgie, des douleurs lombaires.

Ces phénomènes d'intoxication sont heureusement très fugaces. L'interruption des injections pendant quelques jours paraît alors indiquée, et tout rentre bientôt dans l'ordre,

ÉRUPTIONS

Les éruptions consécutives aux injections de sérum sont essentiellement polymorphes. La forme ortiée est la plus fréquente. Puis viennent des formes scarlatineuse, morbilleuse, purpurique, érysipélateuse, etc., qui parfois se combinent entre elles et avec la première. Presque toujours ces éruptions sont prurigineuses.

L'urticaire peut présenter tous les degrés, depuis la forme fruste, réduite à une simple rougeur, ou même au seul prurit, jusqu'à la formation de larges plaques saillantes, à contours plus ou moins arrondis, d'un rouge vif à la périphérie.

L'éruption est plus ou mions confluente, le plus souvent limitée à la région de la piqûre, parfois généralisée au tronc, aux membres, particulièrement dans l'angle des jointures. Elle s'accompagne d'un peu de courbature et d'un mouvement fébrile; c'est la *fièvre ortiée* des anciens.

L'urticaire apparaît, avons-nous dit, dans un tiers environ des cas et généralement après la troisième ou quatrième injection. Elle reste ordinairement unique comme s'il y avait une sorte de vaccination.

Parfois cependant on la voit reparaître à des intervalles éloignés, sans qu'on puisse bien se rendre compte des circonstances qui la provoquent. Chez certains malades, l'éruption se répète très fréquemment, et même, dans quelques cas rares, elle se manifeste à chaque injection mais alors sous une forme atténuée, qui va même en s'affaiblissant comme si une accoutumance de l'organisme finissait par s'établir.

Rarement l'urticaire va jusqu'à la forme œdémateuse. Dans un cas très intéressant on a noté une éruption ecthymateuse généralisée. Il s'agissait d'une névropathe atteinte de sarcome de l'amygdale, et dont le système tégumentaire présentait probablement à un haut degré la propriété, très commune chez ces malades, de réagir à la moindre excitation. Sans même attendre les injections, la veille du jour où la première devait lui être faite, elle fut frappée d'urticaire. A la troisième injection, nouvelle éruption accompagnée de fièvre, de gonflement amygdalien. L'ecthyma se déclare à la douzième, s'accompagne de tuméfactions articulaires, s'étend aux muqueuses, détermine une ulcération du voile du palais, une kératite droite. Chose remarquable, à la suite de cette violente poussée inflammatoire, la tumeur amygdalienne fut en partie expulsée, l'état général se rétablit, et la malade fut considérée comme guérie. Nous faisons, bien entendu, toutes nos réserves pour l'avenir.

La coïncidence d'une réaction intense et d'une amélioration consécutive de l'état local a été notée plus d'une fois, et l'on a pu se demander s'il n'y avait pas là une sorte de critérium de l'action efficace des injections. Mais en d'autres cas, beaucoup plus nombreux, l'amélioration s'est produite sans tapage, sans secousses, sans éruption aucune.

En réalité, cette question des éruptions à la suite des injections thérapeutiques paraît assez complexe. Leur apparition dépend plutôt de l'idiosyncrasie du malade que de la composition du liquide injecté. En effet elles manquent le plus souvent. Elles semblent être rares surtout aux périodes extrêmes de la vie. A. Pinard n'a pas observé d'urticaire chez le nouveau-né à la suite des injections toniques de sérum de chien. En parcourant nos tables, on pourra s'assurer qu'elle n'est pas fréquente chez le vieillard. Chez l'adulte, nous trouvons des personnes réfractaires, d'autres, au contraire, excessivement sensibles à l'action du sérum. L'état du système nerveux intervient certainement, mais dans la

plupart des cas l'explication doit être cherchée autre part.

En somme, qu'une éruption apparaisse à la suite d'une injection ou bien du contact d'une ortie, après l'ingestion de telle substance alimentaire ou médicamenteuse ou bien à la convalescence d'une pyrexie, qu'elle soit la conséquence d'un état dyscrasique (diabète, mal de Bright, cancer, etc.) ou de la rupture d'un kyste hydatique, il s'agit toujours de la réaction de l'organisme contre un poison. Trois éléments sont donc à considérer : l'énergie du poison ; la durée de son séjour dans l'économie (absorption et élimination) ; enfin la susceptibilité particulière de l'organisme à réagir.

Éliminons d'abord la toxicité propre du sérum. Nous avons vu qu'aux doses minimes où on l'administre, cette toxicité était absolument négligeable. Du reste, la différence d'action d'un même sérum selon les cas prouve que cette action dépend surtout de l'état du sujet. Bien souvent, à l'Hôtel-Dieu, avec du sérum d'un même chien, *puisé dans le même tube*, et l'injectant avec les mêmes précautions à deux malades voisins, j'observais une éruption avec fièvre chez l'un. et rien chez l'autre.

La durée du séjour du médicament dans l'économie est à considérer; de cette durée dépendent notamment les effets de l'accumulation. Chez le nouveau-né, l'intégrité des émonctoires, et spécialement des reins, fait que l'élimination est très rapide. Le sérum n'a pas le temps de s'accumuler, voilà pourquoi l'éruption habituelle, après les premières injections, ne se produit pas ou se réduit à une forme fruste qui passe inaperçue. La vaccination contre l'urticaire n'en a pas moins eu lieu, ce qui rend encore plus improbable une éruption tardive.

Mais comment expliquer l'immunité des vieillards, dont toutes les voies d'élimination, et surtout les reins, sont généralement en fort mauvais état? C'est ici qu'il faut faire intervenir le troisième facteur, certainement le plus important, la usceptibilité des cellules à réagir contre le sérum.

Observons d'abord que les accidents consécutifs aux injections ont généralement la piqûre pour point de départ, parce qu'en effet les tissus avoisinants sont les premiers et le plus fortement imprégnés par l'élément toxique. Plus tard, il y a transport à distance, et l'urticaire, si elle éclate, pourra se généraliser. Dans les deux tiers des cas, on peut dire qu'elle reste à l'état latent, car, bien qu'aucune manifestation externe ne la révèle, il est certain que la vie des cellules, surtout dans la région directement imprégnée, a été modifiée par le principe urticant, quel qu'il soit ; certains faits tendent à prouver que les effets de cette imprégnation persistent même assez longtemps après la disparition de toute manifestation externe. C'est ainsi, par exemple, qu'après une injection, on peut voir apparaître des accidents : rougeur, tuméfaction, urticaire, aux points où les injections précédentes avaient été faites, comme si ces régions constituaient, au point de vue de la réaction locale, un *locus minoris resistentiæ*.

Il y a plus : cet état de susceptibilité à réagir des cellules une fois imprégnées par le sérum peut se manifester à l'occasion d'une excitation d'origine toute différente. Mon ami Clado, voulant essayer le sérum de chien sur une de ses malades, commence par s'administrer consciencieusement à lui-même une injection. Aucune réaction. A quelque temps de là, il ingère les aliments qu'il sait, par expérience, susceptibles de lui donner une urticaire. L'éruption a lieu, en effet, mais elle se localise *uniquement* à la région où il avait fait la piqûre, à laquelle il ne pensait plus.

Comment expliquer ce fait? s'agit-il d'une sorte d'accumulation? chacune des deux actions était insuffisante pour déterminer une manifestation tégumentaire; celle-ci n'a été possible qne sur le point unique où ces actions se sont superposées. Ou bien les cellules qui avaient été une première fois imprégnées ont-elles répondu différemment que toutes les autres à une excitation d'un nouveau genre?

Cette dernière hypothèse est peut-être plus conforme aux idées actuelles sur les réactions cellulaires contre les toxines.

Il ne faut pas se représenter, en effet, le sérum comme un liquide corrosif; c'est un produit organique, agissant à la façon des toxines, des venins. L'urticaire est la manifestation clinique de cette double action, stimulation des cellules et réponse de leur part, c'est-à-dire, très probablement, élaboration d'une antitoxine. Remarquons en effet que l'éruption n'est jamais immédiate; elle exige une incubation de durée variable, suivant la rapidité de l'organisme à préparer le contrepoison. De plus, elle n'est proportionnelle ni en étendue ni en intensité à la quantité de sérum injecté. Celui-ci semble donc agir comme un simple stimulant mettant en jeu une activité cellulaire spéciale. C'est à cette activité, se manifestant par l'élaboration d'une antitoxine, que sont liées l'apparition, l'extension et la gravité de l'éruption.

Mieux que toute autre, cette hypothèse expliquerait comment une réaction également intense peut répondre à des agents très différents, parfois absolument neutres, comme l'eau distillée.

Si tout dépend de la susceptilité des cellules, de leur promptitude plus ou moins grande à réagir, on comprend les différences d'action selon les sujets, on comprend que les vieillards répondent peu ou point à l'excitation.

Si une imprégnation antérieure des cellules, du même ordre ou d'un ordre différent, les rend plus sensibles à une imprégnation nouvelle, on comprend que la zone périphérique des tumeurs, gorgée de produits morbides, réagisse davantage sous l'action du sérum, même injecté à distance; on comprend enfin que ces réactions soient beaucoup plus intenses lorsque les piqûres sont pratiquées dans la zone périphérique elle-même, et arrivent à leur summum quand l'injection est poussée en plein tissu néoplasique.

Arloing et Courmont ont annoncé que le sérum d'âne inoculé avec le cancer donnait, injecté au pourtour des tumeurs, des réactions plus vives que le sérum d'âne normal. Nous reviendrons plus loin sur ce que l'action du sérum anti-cancéreux peut avoir de spécifique.

Quoi qu'il en soit, ces éruptions, malgré leur cortège symptomatique parfois un peu bruyant, ne doivent pas alarmer le médecin. Leur principal caractère est d'être très fugaces. Quelques applications locales d'alcool camphré, un régime doux, un peu de diète lactée, suffiront à rassurer le malade.

COMPLICATIONS RARES

Il est des malades qui présentent dès le début, parfois dès la première injection, une véritable intolérance pour le sérum administré par voie hypodermique. Les injections s'accompagnent chez eux de réactions locales et générales tellement vives (tuméfactions étendues, douleurs, fièvre, angoisse), qu'ils se refusent bien vite à la continuation du traitement. On pourra, en pareil cas, recourir à la voie stomacale en diluant le sérum dans de l'eau sucrée, et n'essayer qu'au bout de quelque temps de revenir aux injections.

Dans d'autres cas, heureusement très rares, c'est comme par accident, après nombre d'injections n'ayant entraîné aucune suite sérieuse, que tout à coup éclatent des phénomènes d'ordre infectieux assez graves : malaises et courbature, frisson, fièvre intense, céphalalgie, douleurs de reins, œdèmes, éruptions tenaces, gonflements articulaires, coliques, diarrhée, albuminurie, etc.

Il est possible que ces accidents aient encore leur point de départ chez le malade, comme c'était le cas pour la névropathe dont nous avons déjà parlé. Dans une autre observation, il s'agissait d'une tumeur kystique du sein, et les injections étaient faites dans la zone périphérique. Il a pu arriver que, l'aiguille ayant pénétré dans le tissu mor-

bide, le sérum ait été poussé par exemple dans l'intérieur de l'une des poches kystiques. De là les violentes réactions observées.

Mais le plus souvent, c'est le sérum qui doit être incriminé, soit qu'une faute de technique ait été commise lors de sa préparation, soit, ce qui est plus probable, que l'ampoule qui le renferme se trouve accidentellement fissurée vers l'une de ses extrémités, et admette la communication avec l'air extérieur.

Aussi devons-nous insister encore sur la nécessité de bien vérifier l'intégrité de l'ampoule avant de l'ouvrir, et de constater le parfait état du sérum, lequel doit être clair, limpide, présenter sa couleur habituelle et surtout être absolument inodore.

Pour terminer l'étude des effets physiologiques du sérum, il nous reste à parler d'accidents d'un autre ordre qui, pour être exceptionnels, n'en présentent pas moins un grand intérêt; le praticien n'aura peut-être jamais l'occasion de les observer, mais il doit être prévenu de la possibilité de leur apparition.

Ce n'est plus le tableau d'une pyrexie plus ou moins intense, mais celui d'un empoisonnement aigu, comme par un venin ou un alcaloïde, qui se déroulera rapidement devant lui. Il s'agit d'une sorte d'accès apyrétique, caractérisé par la soudaineté, la gravité et le peu de durée des phénomènes, qui relèvent principalement du système nerveux : bourdonnements d'oreille, vertiges, vomissements, angoisse, accès de suffocation, petitesse du pouls, cyanose et même syncope. Ces phénomènes s'accompagnent généralement d'une forte douleur dans la région des reins.

Un cas de M. Héricourt en offre un très remarquable exemple. La malade était en traitement depuis près de deux mois pour un sarcome du sein récidivé, à marche rapide. Les injections faites à distance étaient tolérées; sauf l'urticaire habituelle du début, on n'avait noté aucune réaction spéciale. La tumeur avait notablement diminué pendant le

premier mois. Puis, les effets devenant nuls, et le mal tendant à reprendre sa marche, on essaya l'injection au voisinage. Immédiatement, réaction assez vive qui dure vingt-quatre heures. Même réaction aux injections suivantes.

On suspend le traitement. Cependant la tumeur avait repris son volume primitif.

On revient aux injections; elles sont de plus en plus mal tolérées, au point qu'un jour, immédiatement après la piqûre, la malade est prise d'une petite toux sèche, se plaint de douleurs du côté du rein, et de gêne respiratoire. La face devient rouge, puis violacée; plus de respiration, plus de pouls.

Ces phénomènes effrayants se succèdent très vite, durent une ou deux minutes, puis tout rentre dans l'ordre. Il ne reste à la malade qu'un peu de lassitude comme après l'attaque d'une névrose quelconque.

Après huit jours de repos, on tente, avec toutes les précautions imaginables, une nouvelle injection, et cette fois à distance. Les mêmes phénomènes se déroulent dans le même ordre : toux, congestion, accès de suffocation, syncope, qui se dissipent du reste avec la même rapidité. Bien entendu, devant une intolérance aussi manifeste, le traitement ne fut pas continué.

Il s'agissait là évidemment d'une action toxique intense, mais heureusement très fugace, s'exerçant dans la région du bulbe, et retentissant surtout dans la sphère du pneumogastrique. Mais quel en était le point de départ? Il serait impossible d'incriminer le sérum, dont le pouvoir toxique est si faible à ces doses; R. Lépine n'a vu apparaître les douleurs lombaires qu'à la suite de l'injection de 50 100 centimètres cubes et plus de sérum. Du reste, la malade avait parfaitement supporté un mois de traitement. Faut-il attribuer les accidents à une intolérance croissante du système nerveux? On connaît l'origine toxique de certaines névroses, mais encore une fois la toxicité du sérum à ces doses paraît bien insuffisante pour expliquer une telle modification orga-

nique ou dynamique des éléments nerveux. Que l'intervention du sérum fût la cause déterminante de l'accès, cela était évident, mais peut-être ne faisait-il que superposer son action à d'autres plus obscures et plus continues. Ce n'était pas de sérum que l'économie était saturée (on en avait suspendu l'emploi), mais sans doute d'autres substances résultant de l'évolution de la néoplasie, et à l'élaboration desquelles le sérum n'était probablement pas étranger.

Quelle que soit l'interprétation à donner à ces phénomènes d'intolérance, on notera, en même temps que leur fugacité, leur ordre de succession, la toux prémonitoire, puis la congestion de la face, c'est-à-dire la syncope respiratoire précédant la syncope cardiaque. Comme l'a fait observer Ch. Richet, cette circonstance ôtait toute gravité au pronostic. Une syncope avec la face pâle eût été autrement alarmante.

Dans un autre cas (obs. K), le malaise général, les douleurs lombaires, la tendance aux lipothymies se manifestaient parfois plus de six heures après l'injection. Il s'agissait d'un malade déjà cachectique, atteint de néoplasie rénale, chez qui les fonctions excrétoires et sécrétoires du rein s'opéraient très mal. J'ai eu l'occasion d'examiner ses urines, et j'avais pu constater non seulement une altération fonctionnelle, mais une véritable desquamation de l'épithélium tubulaire.

Ici, le fait que l'action du sérum n'est qu'indirecte paraît évident. Ses toxines n'auraient pas attendu six heures pour passer dans la circulation et agir sur le bulbe. Au contraire cette incubation pouvait être nécessaire pour la production d'antitoxines par l'organisme et leur accumulation en quantité suffisante, grâce au mauvais fonctionnement des émonctoires.

Du reste, de pareils accidents ne sont pas spéciaux au traitement anti-cancéreux. On les a observés avec d'autres sérums anti-tuberculeux, anti-érysipélateux, anti-diphtériques, etc.).

En résumé, on peut dire que le sérum anticancéreux ne se distingue pas sensiblement, au point de vue des incidents auxquels donne lieu son emploi, des autres sérums thérapeutiques ; que son effet immédiat semble être une action stimulante sur la circulation ; que le plus souvent il ne donne lieu à aucune autre manifestation objective. Dans certains cas, après un travail d'incubation de durée variable, peuvent apparaître des éruptions érythémateuses généralement fugaces. Parfois les accidents infectieux sont plus marqués. Exceptionnellement, enfin, il peut se produire des phénomènes d'empoisonnement aigu.

Les réactions locales (œdèmes plus ou moins inflammatoires), sont plus vives, toutes choses égales d'ailleurs, quand les injections sont faites au voisinage des tumeurs, et surtout dans l'épaisseur du tissu néoplasique.

L'apparition et l'intensité des effets physiologiques accessoires semble dépendre plutôt de l'idiosyncrasie du sujet, de la susceptibilité de ses cellules à réagir, de l'activité de sa circulation, de l'intégrité de ses reins, que de la nature du sérum injecté.

EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Les premiers résultats du traitement sérothérapique des néoplasmes ont été résumés par J. Héricourt et Ch. Richet dans leur seconde communication à l'Académie des Sciences (21 octobre 1895). Depuis, la pratique n'a fait que confirmer leurs conclusions ; nous nous proposons ici de les développer et de les compléter, en tenant compte des observations les plus récentes.

MODIFICATIONS LOCALES

Réduction du volume des tumeurs. — L'effet principalement visé, celui sur lequel se concentre l'attention du médecin, et aussi celui qui revient le plus constamment dans la suite des observations, c'est la diminution de la tumeur.

Cette réduction de volume est notée dans près de 40 p. 100 des cas, et, si l'on songe qu'il s'agit généralement des néoplasmes malins, à évolution plutôt rapide, qu'un ralentissement, puis un arrêt ont nécessairement précédé ce mouvement de recul dans la marche habituelle du mal, il semble d'abord que bien peu des tumeurs traitées ont dû échapper à l'action antinéoplasique du sérum. Cette action régressive, fût-elle impuissante à supprimer le mal, se bornât-elle à suspendre ou à retarder son accroissement, n'en constituerait pas moins un fait du plus haut intérêt scientifique, en même temps qu'une ressource précieuse en clinique, étant donnée l'inefficacité reconnue de tous les moyens jusqu'ici opposés au cancer.

Dans quelles conditions et quelle mesure s'exerce-t-elle? c'est ce qu'il nous reste à examiner.

Le premier effet observé, souvent dès les premières injections, consécutivement à l'urticaire du début, c'est un *assouplissement*, un *ramollissement* de la tumeur. Cette modification, qui a été observée aussi bien chez l'animal que chez l'homme (Spronk, Cadiot), s'accentue progressivement, et peut aller jusqu'à une véritable *fonte* des tissus primitivement très durs.

La tumeur, en même temps qu'elle se ramollit, semble subir un travail de résorption qui correspond à une *réduction de volume*, bientôt nettement appréciable.

Mais il importe de bien distinguer sur quelles parties porte cette réduction. Toute tumeur se compose, en effet, d'un noyau franchement néoplasique à éléments spécifiques, et d'une zone périphérique plus ou moins atteinte, en cas de carcinome, par l'infiltration cancéreuse, mais constituée surtout par des tissus normaux devenus le siège de réactions pathologiques. Cette zone peut avoir une grande épaisseur, dans les sarcomes notamment; tantôt elle se perd insensiblement dans les tissus sains, tantôt elle se forme autour de a tumeur en bourrelet dur assez bien délimité.

Or, en suivant avec attention le travail de diminution dont la tumeur est le siège pendant le traitement, on s'aperçoit bien vite que ce travail porte principalement sur la zone périphérique. C'est elle que l'on voit surtout se ramollir, se résorber ; dans certains cas, on peut suivre jour par jour ses modifications. Tantôt elle paraît s'enflammer, surtout lorsque les injections ont été faites dans le voisinage ; il y a rougeur, tension, tuméfaction ; puis les phénomènes inflammatoires s'apaisent, et l'on assiste à une réduction progressive et rapide ; tantôt le travail se fait silencieusement, mais n'en aboutit pas moins à la fonte et à la disparition de vastes portions de tumeur. Toute cette zone est d'ailleurs d'une grande susceptibilité ; elle est le théâtre, surtout dans certains sarcomes, de réactions locales continuelles. L'aspect de la tumeur se modifie presque sous les yeux du médecin ; des régions qui avaient déjà subi une résorption lymphatique s'infiltrent de nouveau, puis disparaissent encore. En définitive, l'atrophie est manifeste.

Pour le néoplasme proprement dit, les modifications en consistance et en volume sont plus difficiles à constater. Néanmoins, dans plusieurs cas, on a pu s'assurer qu'il était le siège d'un travail analogue, quoique moins intense. On l'a constaté particulièrement pour l'épithélioma, sur lequel il est parfois possible de suivre la réduction de bourgeons manifestement cancéreux.

Du reste, quelque étendue qu'on accorde à la zone périphérique, la diminution de la tumeur est parfois telle qu'il est impossible de supposer que toutes ses parties n'y participent pas. On a vu certains prolongements, ou des noyaux accessoires, se réduire des deux tiers, des trois quarts, ou même devenir introuvables par la palpation.

Des phénomènes en tout semblables se passent du côté des ganglions engorgés et parfois agglomérés.

Soit après quelques troubles inflammatoires (obs. I), soit sans réaction perceptible (obs. XVIII), on les voit se ramollir,

se résorber. Ce travail se produit encore principalement à la périphérie. Les masses diffuses, impossibles à délimiter et à mobiliser, prennent, en se réduisant, des contours plus nets ; les ganglions s'isolent les uns des autres, et peuvent arriver à n'être plus que de petits noyaux indurés.

Cessation des douleurs. — La première conséquence du ramollissement et de la diminution du néoplasme, c'est l'*atténuation et la disparition des douleurs*. C'est là un phénomène presque constant, et très précoce.

Il apparaît parfois dès la première injection, il est le premier signe de l'action efficace du sérum sur le néoplasme dont la consistance commence à céder. Inutile d'insister sur l'importance de cet effet chez des infortunés en proie jour et nuit à des douleurs tantôt continues, tantôt à exacerbations intolérables, sans autre moyen pour les calmer que de se condamner à la morphine.

Non seulement l'effet est constant, mais il est durable, et peut se prolonger longtemps après que les injections ont cessé, c'est-à-dire tant que la tumeur améliorée n'est pas revenue à son état primitif.

Le résultat immédiat de la diminution des douleurs est de permettre aux malades épuisés par de longues insomnies de goûter enfin, sans narcotique, un sommeil réparateur.

Résorption des œdèmes. — En même temps que les compressions nerveuses, le sérum fait cesser les compressions vasculaires. De plus, nous avons noté son action stimulante sur le système circulatoire. A mesure que la résorption lymphatique poursuit son œuvre, on voit les épanchements sous-cutanés diminuer et disparaître. Cela est surtout sensible dans les cas de tumeurs ou de masses ganglionnaires situées à la racine des membres, et donnant lieu souvent à des œdèmes très étendus (obs. XLIII, LIII).

Tendance à la cicatrisation. — Par l'effet d'une circulation plus active, tous les tissus atteints ne tardent pas à revenir à un état plus normal. Les stases sanguines se dissipent, les colorations bleuâtres, livides de la peau prennent une teinte de plus en plus rosée ; l'adhérence du derme aux parties profondes se relâche ; enfin, les ulcérations subissent une transformation des plus remarquables.

C'est surtout sur les tumeurs épithéliales qu'on peut suivre ces modifications.

On connaît l'aspect général des ulcères cancéreux, avec leurs gros bourgeons d'un rouge foncé, saignant au moindre contact, leurs bords anfractueux, leur fond recouvert d'un enduit grisâtre, leur sanie ichoreuse, sanguinolente, souvent d'une fétidité caractéristique. Sous l'influence du traitement, on voit les gros bourgeons pâlir et s'affaisser, le fond se déterger, apparaître plus granuleux, l'écoulement devenir plus franchement purulent ; en même temps, l'odeur s'atténue, la plaie prend un aspect de bonne nature, et bientôt la tendance à la répararation se manifeste.

Ce travail de réparation est signalé presque dans tous les cas.

La cicatrisation a été presque complète dans certains cas. Dans l'observation A, par exemple, il s'agissait d'un carcinome du sein récidivé, à marche rapide, présentant une vaste ulcération, large comme la paume de la main. Pendant trois mois, on a pu suivre le progrès de la réparation ; commencée vers la dixième injection, il ne restait à la cinquante-quatrième qu'une ligne de 2 millimètres de large sur 2 centimètres de long de bourgeons rouges et saignant facilement, évidemment de nature cancéreuse.

L'observation E, due à P. Langlois, est celle d'un malade que nous avons eu l'occasion d'examiner au laboratoire de physiologie. Il était atteint d'un épithélioma lingual ayant envahi le pilier antérieur, et déclaré inopérable. Au bout de deux mois de traitement, la cicatrisation était presque

complète pour le bord latéral et la partie antérieure de la langue. Vers la base, le travail réparateur s'était manifesté par l'expulsion de fragments cancéreux.

Ce processus de nécrose et élimination des parties atteintes a été observé d'autres fois ; il semble que tel ait été le mode de guérison de la tumeur de l'amygdale dont le diagnostic microscopique a été fait, et dont on ne nous a pas signalé encore la récidive (obs. J).

Ainsi, tandis que pour la zone périphérique de la tumeur et pour les ganglions la réduction de volume s'effectue par voie de résorption, dans les tissus néoplasiques proprement dits, il paraît se passer un travail de dégénérescence, de mortification, pouvant aller jusqu'à la fonte, la liquéfaction des éléments, l'élimination des résidus pouvant se faire par l'extérieur.

Action hémostatique. — Les hémorragies constituent l'une des complications les plus redoutables des néoplasmes. Elles peuvent être assez graves pour menacer immédiatement la vie du malade, et c'est même là un mode de terminaison de la maladie ; en tout cas, même lorsqu'elles sont minimes, elles contribuent, par leur répétition, à l'établissement de la cachexie.

La diminution des hémorragies est encore l'un des faits le plus fréquemment signalés à la suite des injections de sérum. Sur ce point, nos conclusions ne concorderaient pas avec celles de Arloing et Courmont. Dans certains cas, les pertes de sang ont tout à fait disparu (obs. II).

Action antispasmodique. — La cessation de la tendance hémorragique est liée surtout au rétablissement de la circulation, à la disparition de toute stase veineuse, à la sédation de l'état congestif. Pour les pertes brusques, abondantes, il faut aussi tenir compte d'un autre élément : la cessation de l'état spasmodique des organes atteints par la néoplasie. On

sait que les épreintes rectales ou vésicales, souvent si douloureuses, sont l'une des causes des hémorragies qui compliquent le cancer du rectum et de la vessie. La tumeur est pour ainsi dire exprimée comme une éponge par le spasme. L'observation VII a fourni l'occasion de vérifier par la disparition simultanée des épreintes et de l'hématurie, ce mécanisme bien étudié par Clado[1].

Il est certain que, dans ce même cas, la fièvre urineuse était liée à une résorption s'effectuant au niveau des ruptures vasculaires occasionnées par les épreintes. Aussi a-t-elle disparu en même temps qu'elles.

(Pour la cessation des épreintes intestinales, voir observations XIV et XVIII.)

La cessation des pertes utérines (obs. H) s'explique encore par une action sédative exercée sur un organe contractile et à fonctions essentiellement expulsives comme l'utérus.

A la même action antispasmodique se rapporte également la disparition des vomissements rebelles (obs. II, G, etc.).

Enfin, l'interruption signalée pour les fonctions intestinales (obs. XVII), et vésicales (obs. VII) a pu être le fait autant d'une contraction réflexe de l'intestin ou du col vésical, que d'une diminution de calibre du fait de la présence de la tumeur. Que ce soit en réduisant le volume de celle-ci ou bien en faisant céder les spasmes des fibres lisses, toujours est-il que le sérum a permis le rétablissement du cours des matières.

AMÉLIORATION DE L'ÉTAT GÉNÉRAL

L'amollissement et la réduction du volume de la tumeur et leurs effets immédiats, la cessation des douleurs et des spasmes nerveux, le sommeil, ce retour de toute l'économie à des conditions plus normales ne tardent pas à retentir favorablement sur l'état général du malade.

1. *Traité des tumeurs de la vessie.* Paris, 1895.

Que l'on s'imagine l'effet de ces améliorations locales et fonctionnelles sur l'esprit de malheureux qui se savaient condamnés, arrivés souvent à un état déjà avancé de cachexie, et l'on ne sera pas surpris que l'on ait assisté parfois à de véritables résurrections. L'appétit, depuis longtemps disparu, reparaît; la nutrition s'opère mieux; le poids augmente; les forces reviennent; un exercice salutaire devient possible.

J'ai été plusieurs fois témoin de la joie reconnaissante des malades à pouvoir faire quelques promenades, se livrer à quelques menues occupations, reprendre part, si peu que ce fût, à la vie commune, mais jamais je n'ai été aussi impressionné que par ce malade de Langlois qui était tombé si bas, souffrant horriblement, ne pouvant dormir, pouvant à peine ouvrir la bouche pour parler, ne parvenant à avaler que des bouillies, atteint de salivation continuelle, et qui, se voyant maigrir, s'affaiblir rapidement, toujours sous le coup d'hémorragies graves, condamné, désespéré, songeait déjà au suicide. Et, au bout de deux mois de traitement, il sentait ses forces revenues, ne souffrait plus, dormait sans narcotiques, parlait et mangeait comme tout le monde, avait vu sa salivation se tarir, ses ganglions du cou disparaître, des parcelles du néoplasme être expulsées; il se considérait désormais comme sauvé, et ne savait comment exprimer sa reconnaissance à MM. Ch. Richet et Héricourt. Et cela serrait vraiment le cœur de ne pouvoir partager son espoir.

Évolution ultérieure de la maladie.

Le fait est malheureusement établi. Jusqu'ici, le sérum anti-cancéreux, dans tous les cas qu'on a pu suivre plusieurs mois, n'a *jamais conduit à une véritable guérison.*

Il est parfaitement certain que les néoplasmes diminuent, que tous les signes physiques, tous les symptômes fonctionnels s'améliorent, mais il n'est pas moins certain que cette amélioration n'est que transitoire. Tôt ou tard, que ce

soit au bout de quelques semaines ou au bout de quelques mois, elle s'arrête, et le mal reprend fatalement son cours.

Parfois, c'est pendant la période même de réparation que l'on voit se manifester de nouveau l'action morbide, simultanément à l'action médicatrice.

Tandis que certaines parties du néoplasme sont en plein travail de régression, en d'autres points le processus pathologique part de nouveau ; à côté d'une ulcération qu'on a mis des semaines, des mois à fermer, une autre apparaît ; d'un côté on a vu fondre et disparaître un ganglion, et voilà qu'un noyau dur apparaît à quelque distance. Et, chose curieuse, le traitement semble encore efficace pour les anciens éléments néoplasiques, alors qu'il n'a aucune action sur les nouveaux, comme si ceux-ci résistaient mieux à des conditions dans lesquelles ils sont nés, et étaient en quelque sorte vaccinés héréditairement contre leur influence nocive. Si intéressantes que soient ces constatations pour le biologiste, elles n'en sont pas moins décourageantes pour le médecin.

Tout ce qu'on peut dire, c'est que l'évolution ultérieure de la néoplasie semble absolument retardée. Entre la phase de régression et celle de repullulation, s'étend souvent une longue période où les choses restent dans un état à peu près stationnaire. Il est vrai que, durant toute cette période, et même longtemps après, les malades continuent souvent à jouir de l'amélioration symptomatique obtenue : disparition des douleurs et hémorragies, relèvement de l'état général, etc.

Lors de la remise en marche du néoplasme, il semble, avons-nous dit, que cette marche soit notablement retardée. Le fait est difficile à établir d'une manière positive ; on ne peut que s'en rapporter au témoignage des personnes qui ont suivi le mal depuis le début.

La constatation devient plus aisée lorsqu'il y a déjà eu une ou plusieurs interventions chirurgicales. On sait que la

promptitude de l'évolution va généralement en croissant à chaque récidive.

Enfin on est bien en droit de tenir compte de l'appréciation des chirurgiens qui avaient refusé l'opération, et basé leur pronostic sur leur expérience de cas analogues. On devine ce que pouvait être ce pronostic pour des malades arrivés parfois au dernier terme de la cachexie. Eh bien! il est absolument hors de doute que nombre de malades, ainsi *cliniquement* condamnés à brève échéance, ont été, grâce au sérum, prolongés bien au delà du terme prédit, et cela après avoir été remis dans des conditions d'existence incomparablement plus favorables.

Une constatation intéressante pour la pratique, c'est qu'après la suspension du traitement, alors que, le mal ayant repris son cours, les symptômes morbides locaux et généraux avaient de nouveau assombri le tableau clinique, une nouvelle série d'injections a pu procurer encore des avantages : cessation des douleurs réapparues, nouvelle amélioration de l'état général. Dans certains cas même (obs. XXI, XXXIII), la reprise du traitement après une interruption a été utilisée plusieurs fois, et l'effet favorable s'exerçait non seulement sur l'état général, mais même localement.

Dans un cas d'ostéo-sarcome du fémur observé dans le service de P. Reclus, la réduction de volume de la tumeur cessait de s'effectuer lorsqu'on suspendait le traitement, et se manifestait de nouveau dès que les injections étaient reprises. Cependant les résultats obtenus à chaque reprise allaient en diminuant, et finalement le sérum n'a plus aucun effet.

Il est même des cas où cet état réfractaire existe dès le début. Mais bien rares sont les malades qui n'ont tiré absolument aucun effet du traitement. Même lorsque le mal était très avancé, ils ont au moins obtenu la sédation des douleurs, une liberté plus grande des mouvements, la disparition de quelques symptômes fâcheux (pertes, fétidité), un relèvement sensible de l'état général.

Mais le souvenir de ces bienfaits s'efface vite, et chez eux et chez leurs médecins, une fois que les choses sont rétablies dans leur déplorable état antérieur.

Ce qui est certain, c'est qu'avec des injections à distance ou tout au moins non poussées dans le tissu morbide, on n'a jamais encore signalé ces aggravations du fait du traitement, ces coups de fouet donnés à la néoplasie que certaines personnes semblaient craindre.

Cette appréhension s'appuyait peut-être sur l'hypothèse que la zone périphérique constituait une sorte de barrière protectrice s'opposant quelque peu à l'extension du mal. Il est plus vraisemblable, au contraire, que les phénomènes morbides qui se passent dans les tissus circumvoisins (imprégnation par les toxines néoplasiques, stases, infiltrations, etc.), ne font que préparer ces tissus à l'envahissement, dont ils constituent, on pourrait dire, la première phase. La meilleure manière de ralentir l'extension du néoplasme serait de l'entourer de tissus aussi sains et d'un fonctionnement aussi normal que possible. C'est du moins ce qui ressort jusqu'à présent de l'observation des faits.

La sérothérapie est la ressource des cas inopérables. Mais on s'est demandé s'il y aurait quelque avantage parfois à combiner les deux modes de traitement, chirurgical et sérothérapique.

Cette combinaison peut avoir lieu de deux manières, les injections étant données avant ou après l'opération.

L'effet le plus constant du sérum est de réduire le volume des tumeurs, tout au moins dans leur portion périphérique. Aussi n'est-il pas rare que des néoplasmes diffus, mal délimités, adhérant aux parties voisines, et pour ces raisons déclarés inopérables, aient été, à la suite d'un traitement sérothérapique, réduits, isolés, rendus mobilisables au point que des chirurgiens les aient déclarés opérables. C'est la conclusion de Arloing et Courmont, et nous y avions été conduits par certaines observations. Mais on remarquera com-

bien est hardie en réalité cette conclusion. Elle ne tend à rien moins qu'à admettre que les tissus périphériques, précédemment infiltrés et durcis, ont été tellement modifiés par l'action du sérum qu'ils peuvent être considérés comme des tissus normaux, car jamais un chirurgien ne se proposerait d'opérer sur des tissus morbides. Or, avant le traitement sérothérapique, ils eussent certainement été considérés comme tels.

La sérothérapie, employée après l'opération, peut-elle prévenir la récidive? Peut-elle au moins la retarder? Les faits manquent encore pour trancher ces questions. Dans deux cas seulement l'action retardatrice a paru se manifester. Dans une observation de M. Tuffier, chirurgien des hôpitaux, un sarcome à marche rapide, opéré trois fois, et chaque fois ayant récidivé après un intervalle de plus en plus court, au point que la dernière récidive s'était produite avant la cicatrisation de la plaie opératoire, fut opéré une quatrième fois; le malade fut soumis au sérum. Or, cette fois, la récidive n'était pas encore apparue plusieurs semaines après l'opération.

Comment interpréter ce fait? Il est possible que la dernière intervention ait été plus radicale et plus efficace. Il est très probable aussi que le sérum a exercé une heureuse influence. Mais, en tout cas, on voit qu'il s'agissait de retarder une évolution à marche très rapide.

Certes il ne faut pas préjuger de l'avenir, et la sérothérapie en peu d'années a fait assez de chemin pour qu'on doive en attendre de nouveaux progrès. Mais dans son état actuel, et par les procédés jusqu'ici employés, il est peu probable qu'on parvienne à empêcher ou à reculer une récidive qui ne serait pas immédiate. Je veux dire que l'action du sérum serait sans doute épuisée avant l'époque où la récidive a coutume de se produire.

Effets chez l'animal.

Les effets du sérum mériteraient d'être méthodiquement étudiés chez des animaux porteurs de néoplasmes. Ce serait la meilleure voie pour se rendre compte de son mode d'action. La difficulté est de réunir un nombre suffisant d'animaux de même espèce, porteurs de lésions comparables. On n'a pas ici, comme pour les maladies infectieuses, la ressource de l'inoculation.

M. Spronk (d'Utrecht) a expérimenté sur le chien des cultures filtrées d'érysipèle (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1895). M. Cadiot s'est servi du sérum d'un cheval atteint de carcinome testiculaire et d'un âne inoculé pour traiter des chiens porteurs d'épithélioma. Il n'a guère observé d'autre effet qu'un ramollissement des tumeurs, fait noté aussi par Spronk, M. Cadiot, qui opérait sur des animaux à guérir et non à expérimenter, n'a d'ailleurs pratiqué les injections que pendant peu de temps.

Chez un chat atteint d'un sarcome ulcéré de la cavité nasale, il a observé, outre le ramollissement, une diminution de la sécrétion, une tendance à la cicatrisation ; ces améliorations ont été, du reste très passagères. (*Bulletin de la Société de Médecine Vétérinaire, 14 novembre 1895.*)

CHAPITRE IV

Mode d'action du sérum.

De tout ce qui précède, il résulte que le sérum anti-cancéreux produit au moins quatre genres d'effets différents sur l'organisme :

1° Des effets toniques, résultant d'une stimulation directe,

parfois instantanée des systèmes nerveux et circulatoire, et comparable à l'action physiologique, par exemple, de l'alcool.

2° Des effets inflammatoires, caractérisés par des rougeurs des tuméfactions, des éruptions plus ou moins fébriles, et que nous avons cru pouvoir rapporter, étant données leur inconstance et leur lenteur à s'établir, à une réaction des cellules de l'économie en réponse à l'incitation venue du dehors.

3° Des effets toxiques qui, eux aussi, ne semblent pas tenir à une action directe du sérum, eu égard aux faibles doses où on l'emploie, mais paraissent être sous la dépendance d'un état particulier de saturation de l'organisme, les injections n'intervenant (et en général tardivement) que comme causes occasionnelles

4° Enfin, des effets antinéoplasiques se manifestant par un ramollissement, une diminution de volume des tumeurs, un travail d'assainissement et de réparation des parties ulcérées, etc.

Ce sont surtout ces derniers qui nous importent, et dont il serait intéressant de pénétrer le mécanisme.

Éliminons tout d'abord cette théorie que le sérum n'agirait que très indirectement sur les néoplasmes, en relevant d'abord l'état général. Certes, nous sommes loin de mettre en doute l'action reconstituante des sérums thérapeutiques; nous avons même apporté jadis quelques faits à l'appui[1]. Mais nous pensons que les deux actions, locale et générale, ordinairement simultanées, sont indépendantes l'une de l'autre. L'expérience montre qu'elles peuvent se manifester isolément. En fait, c'est plutôt l'amélioration locale qui retentit sur l'état général par la cessation des douleurs, des spasmes, des hémorragies, le retour du sommeil, le tarissement ou la neutralisation des produits toxiques, etc.

1. C. Beretta : Communication au Congrès médical britannique de Bournemouth (*British medical Journal*, novembre 1891). — Voir aussi quelques observations de traitement par le sérum de chien, prises dans le service de Verneuil (*Congrès de la Tuberculose*, 1891).

Nous avons vu que le premier effet, et le plus général, des injections était un ramollissement et bientôt une réduction dans le volume des tumeurs. Comment le sérum détermine-t-il ces modifications?

Deux explications sont possibles :

1° Une action régressive exercée sur l'élément cancéreux;

2° Un ensemble d'actions accessoires concourant à réduire le volume apparent du néoplasme. La dernière théorie, est-il besoin de le dire, est celle qui est généralement adoptée.

Voici comment se passeraient les choses. Par le fait même du développement d'un noyau néoplasique, il se produit à la périphérie des réactions sub-inflammatoires, pouvant, par leur persistance, communiquer aux tissus qui en sont le siège, des caractères d'aspect, de consistance, etc., qui les font confondre, cliniquement, avec des tissus réellement néoplasiques. C'est sur cette zone surtout que s'exercerait l'action du sérum,

Quant au mécanisme même de cette action, les opinions des auteurs varient. Les uns expliqueront tous les phénomènes par l'effet d'une stimulation centrale due au sérum, laquelle déterminerait la résorption rapide des humeurs et produits plastiques accumulés autour et même à l'intérieur du néoplasme. La même explication conviendrait à plus forte raison aux ganglions, dont le volume est si susceptible de s'accroître sous l'influence d'une irritation quelconque.

Pour les autres, l'influence du sérum s'exercerait de préférence sur les éléments migrateurs. Les partisans de la phagocytose ont ici beau jeu pour montrer d'abord les leucocytes chimiotaxiquement attirés, puis paralysés, par les toxines cancéreuses, et ensuite l'action antitoxique du sérum déterminant le réveil et la fuite de ces cellules.

Quelques-uns se contentent d'une réaction chimique déterminant la neutralisation desdites toxines cancéreuses. Quelques autres font encore intervenir des infections microbiennes secondaires qui envahiraient la zone périphérique et

le néoplasme même, et contre lesquelles agirait le sérum, soit directement, soit en stimulant l'énergie phagocytaire.

La multiplicité des explications fournies indique déjà qu'aucune d'elles ne doit être suffisante.

La stimulation de la circulation à la suite des injections de sérum est réelle; mais des excitations analogues amènent-elles la réduction des tumeurs et des ganglions infiltrés?

La retraite précipitée des phagocytes ne s'applique guère aux cas où l'on assiste à l'établissement d'une suppuration franche, parfois à une véritable fonte leucocytaire. La neutralisation des toxines est des plus probables, mais ne rend nullement compte des diminutions parfois considérables dans le volume des néoplasmes.

Enfin, les infections secondaires, si fréquentes qu'elles soient, ne sont pas constantes. Je me suis particulièrement occupé de cette question, et il m'est souvent arrivé, soit au Laboratoire de physiologie, soit à celui de la Clinique chirurgicale de l'Hôtel-Dieu, de trouver des tumeurs absolument stériles, aussi bien dans leur zone périphérique que dans leur noyau central. Peut-on affirmer que ces tumeurs n'auraient subi aucune réduction à la suite d'injections de sérum?

En fait, la plupart des anatomo-pathologistes se montrent très éclectiques, et superposent volontiers toutes ces hypothèses : action tonique, neutralisante, chimiotaxique, bactéricide, etc. Ils n'en repoussent absolument qu'une seule, celle d'une action directe quelconque sur l'élément cancéreux lui-même.

Pourquoi? Est-ce parce qu'il s'agit d'une cellule non bactérienne? Nullement. Les plus récentes recherches leur ont appris que les toxines peuvent agir sur des éléments figurés : hématies, leucocytes, cellules nerveuses, fibres cardiaques, etc. Ils savent que les toxines du cancer amènent à la longue la dégénérescence des cellules viscérales. Ils admettent, comme l'a dit Roux, que toxines et antitoxines sont des réactifs chimiquement et physiologiquement semblables; ils

ne nient donc pas qu'un sérum antitoxique puisse agir de même que les produits microbiens ou cancéreux sur les cellules *normales* de l'organisme. Pour les cellules néoplasiques, il n'y faut pas songer.

Pourquoi cette exception en faveur de l'élément morbide? A la vérité, on n'en donne aucune raison. Il semble que ce soit plutôt affaire de sentiment. Il y a sans doute là une de ces barrières déclarées infranchissables, comme la fameuse démarcation entre les substances minérales et organiques que la synthèse chimique devait à jamais respecter.

Pour notre part, nous ne voyons aucun motif d'élever ainsi l'élément cancéreux à la dignité de cellule intangible, presque invulnérable. Après tout, c'est une cellule comme les autres de l'économie, dérivée du même ovule primitif. Sans doute, par le fait d'une excitation morbide, parasitaire ou autre, elle s'est affranchie de toute fonction sociale, et dépense en quelque sorte toute son activité en défense individuelle et prolifération exagérée. Est-ce à dire que cette activité ne puisse être atteinte, paralysée ou détruite? Les faits répondent suffisamment.

D'abord la guérison possible du cancer au cours d'une infection intercurrente, notamment d'un érysipèle (cas de Biedert, Bruns, Bush, Coley, Plenio, Wyeth, Senger, etc.). A quoi tient cette action anti-néoplasique? Sans doute à l'action de ferments sanguins. On sait que le sang est exceptionnellement riche en substances toxiques chez les malades atteints d'affections cutanées (Quinquaud) et en particulier d'érysipèle (Stern, Achalme).

D'autre part, rappelons les altérations cellulaires observées dans les cancers par Rindfleisch et Busch à la suite d'un érysipèle, par Thiersch et surtout par Neelsen après injection de toxines. Ce dernier a pu suivre le processus destructeur depuis la dégénérescence graisseuse jusqu'à la fragmentation, ni plus ni moins que s'il s'était agi de microbes ou de cellules normales.

Enfin Spronk (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1892), opérant sur des tumeurs chez le chien, a observé, après des injections *à distance* de cultures filtrées d'érysipèle, le même travail dégénératif caractérisé macroscopiquement par le ramollissement du néoplasme, microscopiquement par la dégénérescence graisseuse de ses cellules, la formation d'îlots de nécrose, avec infiltration par les leucocytes (au lieu de leur fuite). Dans un cas d'adéno-carcinome, Spronk a même constaté une véritable fonte leucocytaire.

Ce travail ne rappelle-t-il pas ce que nous avons cliniquement observé à la suite des injections du sérum : ramollissement, fonte, expulsion d'îlots nécrosés?

Sans doute les observations sont encore bien rares, les examens microscopiques font défaut, et on ne saurait édifier sur les données actuelles une théorie définitive de l'action du sérum dans les néoplasies. Nous avons simplement voulu montrer que l'hypothèse d'une altération des cellules spécifiques n'avait rien d'impossible *a priori*, et n'était pas plus en contradiction que les autres avec le peu que nous savons jusqu'ici en physio-pathologie cellulaire.

Les injections de sérum anti-cancéreux exercent donc une action réelle, manifestée par les phénomènes réactionnels, parfois intenses, qui se passent à la périphérie ou même dans l'épaisseur du tissu morbide, et aboutissant à une réduction de volume, soit par dégénérescence et résorption, soit par nécrose et expulsion d'une partie du néoplasme. Mais le sérum agit-il directement par les substances qu'il contient? Ou bien ne fait-il qu'exciter les cellules de l'organisme et déterminer dans l'économie la formation d'autres substances qui, elles, agiront sur la néoplasie? On l'ignore.

Par analogie avec ce que l'on tend de plus en plus à admettre pour l'immunisation contre les infections microbiennes ou les venins, on peut penser que ce dernier mécanisme n'est pas improbable. Cela expliquerait comment des sérums très divers, ou même des produits de culture tels que

ceux de l'érysipèle, peuvent produire des effets analogues, l'organisme répondant de la même manière à des incitations assez semblables. Le fait est établi pour les toxines microbiennes (Duntschman). Non seulement elles peuvent se suppléer l'une l'autre, mais même immuniser contre des poisons animaux. Ainsi se trouverait levée l'une des objections que l'on a faites à la méthode.

On a dit encore (que ne dit-on pas, lorsqu'on veut répondre à des faits par des raisonnements) : la preuve que vous n'agissez pas sur l'élément spécifique, c'est qu'avec le même sérum vous améliorez aussi bien un sarcome qu'un épithélioma. *Donc*, vous n'agissez que sur ce que ces néoplasies peuvent avoir de commun, c'est-à-dire non sur l'élément spécifique, mais sur l'élément accessoire.

Comme si un même agent ne pouvait influencer d'une manière analogue deux éléments cellulaires différents. Comme si, *in vitro*, on ne voyait par le même sérum agglomérer, altérer, détruire des microbes d'espèces différentes, et même des cellules animales comme les globules sanguins.

Du reste nos classifications relatives aux néoplasmes sont encore bien incertaines. On se sert comme on peut, pour grouper ou séparer les tumeurs, des caractères communs ou différents qu'on leur connaît. Mais que de caractères différentiels nous échappent! Aujourd'hui on reproche au sérum de guérir à la fois un sarcome et un carcinome; hier on lui eût reproché au contraire de ne pas les guérir également, parce qu'on leur supposait la même origine conjonctive. La nature médicatrice se soucie bien de nos théories et de nos classifications!

Le sérum anticancéreux n'est donc pas exclusivement spécifique pour telle ou telle néoplasie. Pourtant il nous a semblé agir mieux dans l'épithélioma. Mais est-ce à la nature de l'élément cellulaire ou à d'autres conditions (siège, étendue du mal, etc.) que tient la différence? Pour l'érysipèle on avait remarqué une efficacité plus grande contre le sarcome.

Cependant Coley dit avoir obtenu les meilleurs résultats dans le carcinome (*Bulletin médical*, 5 février 1896).

Jadis Ricord, puis Mauriac, ont vu l'érysipèle agir sur des syphilides; Feulard a constaté le même effet avec le sérum de chien normal [1].

Isch-Wall n'a-t-il pas annoncé la guérison d'un sarcome par du suc testiculaire de taureau? (*Rev. des mal. cancéreuses*, janv. 1896.) Enfin, d'après le diagnostic de M. Cornil, le sérum anti-cancéreux n'aurait-il pas fait disparaître un tuberculome?

Que conclure de tout cela? Sinon que des substances très différentes peuvent déterminer, dans certaines conditions, telle réaction inconnue de l'organisme capable de retentir sur des affections très diverses, mais toutes caractérisées par une prolifération cellulaire anormale. Comme si toutes ces substances exerçaient une action adjuvante ou stimulante de la même force coordinatrice qui règle l'agrégation de nos tissus.

Cette question de la spécificité est l'une des plus délicates, aussi bien pour les infections microbiennes que pour les néoplasmes. Ainsi Pfeiffer a constaté que le sérum de cheval normal agissait *quelquefois* contre le bacille de la septicémie aiguë. Que d'inconnues encore à dégager dans ces problèmes!

Si le sérum anti-cancéreux est loin d'être un spécifique, cependant, dans quelques cas, il a paru efficace là où les injections de Brown-Séquard, de sérum normal ou de sérum streptococcique d'Emmerich, n'avaient donné que peu ou pas d'effet.

Arloing et Courmont disent avoir observé les mêmes effets avec le sérum d'âne normal ou d'âne inoculé. Pourtant, avec des injections au voisinage des tumeurs, ils ont eu des réactions bien plus vives avec le sérum d'animal inoculé, ce qui indiquerait la présence de substances actives très différentes. En somme la question est loin d'être élucidée [2].

1. E. Mulé, *La sérothérapie dans la syphilis*. Paris, 1896.
2. Depuis que ce travail a été écrit, des faits assez nombreux ont paru nous prouver que le sérum anti-cancéreux préparé par les méthodes indiquées

Il en est une autre qui s'impose : *Pourquoi les effets thérapeutiques du sérum sont-ils transitoires?* — Sans doute pour la même raison qui rend également transitoires ses effets physiologiques : telle l'urticaire, contre laquelle l'organisme est généralement vite vacciné. La loi de l'accoutumance, dont l'économie sait souvent tirer un parti utile, peut, dans d'autres circonstances, se tourner contre elle.

Deux hypothèses sont possibles.

Si l'on admet que le sérum agit directement sur le néoplasme, on devra conclure que ce sont les éléments néoplasiques, accessoires ou spécifiques, qui s'habituent à l'influence nocive au point de n'en plus subir aucun effet. Si au contraire on suppose que l'action spécifique s'exerce sur les cellules de l'organisme, on pensera que ce sont elles qui subissent la fâcheuse accoutumance, qui ne répondent plus à l'excitation et ne donnent plus lieu à la formation des substances protectrices contre le cancer et ses produits.

Peut-être les deux hypothèses doivent-elles être combinées. En même temps que l'organisme réagit moins, le cancer résiste mieux à la réaction. Le sérum perd à la fois ses propriétés toniques vis-à-vis de l'économie, défensives vis-à-vis du néoplasme et de ses produits.

Du reste, les conditions de la lutte ne sont pas égales. Le cancer peut subir impunément des régressions partielles, des pertes considérables. Tant qu'il n'est pas détruit en entier, la repullulation reste menaçante. Au contraire, du côté de l'économie tous les coups portent; les moindres effets destructeurs, la lésion d'un nerf, la rupture d'un vaisseau, retentissent rapidement, par les souffrances, les hémorragies, la résorption des résidus de dégénérescence, sur l'état général qui va s'aggravant de plus en plus.

plus haut possédait une certaine action spécifique. En effet, dans le traitement de quelques malades cancéreux, le sérum normal de chien ou d'âne, méthodiquement administré, n'a pu donner que des effets thérapeutiques nuls ou médiocres. CH. R.

En résumé, on peut se représenter le développement d'un néoplasme traité par le sérum anti-cancéreux comme passant successivement par trois phases.

Avant le traitement, le noyau spécifique s'agrandit aux dépens des tissus périphériques, plus ou moins atteints dans leur vitalité du fait même du voisinage du cancer. Celui-ci a l'offensive; il porte la lutte sur le territoire de l'ennemi et en prépare à mesure l'envahissement.

Sous l'influence de la stimulation apportée par le sérum, l'organisme fait un effort énergique pour ressaisir à son tour l'offensive, repousser l'adversaire et l'attaquer dans ses propres quartiers.

Malheureusement cette énergie ne dure pas. Victimes de leur irrémédiable disposition à l'accoutumance, les cellules de l'organisme réagissent de moins en moins, et le cancer, quelque temps refoulé, reprend sa marche fatale, peut-être un peu ralentie, comme si les éléments avaient acquis et transmis à leurs descendants l'habitude d'une évolution moins rapide.

Parfois, après une suspension suffisamment prolongée du traitement, les effets de l'accoutumance peuvent se perdre en partie; c'est alors qu'une nouvelle série d'injections pourra procurer encore de bons résultats. Mais les effets iront en diminuant à chaque reprise, et finalement on n'obtiendra plus rien.

Des quatre genres d'effets que nous avons attribués au sérum anti-cancéreux, ce sont les effets toniques qui paraissent les plus durables. Les premiers à s'éteindre sont les effets inflammatoires et les effets thérapeutiques. Pour ces derniers, il y aurait lieu de distinguer l'action offensive, contre l'élément spécifique, de l'action défensive contre ses produits (retard de la cachexie) qui semble moins transitoire, sans doute parce qu'elle est plus directement liée à l'action tonique.

Quant aux effets toxiques, rares et généralement tardifs, du sérum, ils sont la manifestion d'une intolérance croissante de l'organisme, c'est-à-dire d'une propriété inverse de l'accoutumance. Du reste, même pour les effets physiologiques et thérapeutiques, l'accoutumance n'est pas constamment graduelle du commencement à la fin. Il y a des périodes d'accumulation, des sortes d'à-coup.

On voit quelle obscurité règne encore sur toutes ce s questions.

Conclusions.

Arrivé au terme de notre travail, si nous reprenons une à une les principales conclusions auxquelles nous sommes parvenu, nous pourrons le grouper de la manière suivante :

1° *Au point de vue physio-pathologique.*

1° Le sérum anti-cancéreux exerce sur l'organisme une action stimulante ; il active la circulation et relève la nutrition générale.

2° Son emploi ne donne lieu à aucun trouble spécial. Comme tous les sérums thérapeutiques, il peut occasionner des manifestations d'ordre inflammatoire (rougeurs, éruptions, tuméfactions douloureuses, fièvre, etc.), plus rarement des phénomènes d'intolérance et d'intoxication.

3° Il provoque, au siège du mal, un travail particulier, accompagné de réactions plus ou moins vives, souvent nulles, et qui aboutit rapidement à l'amollissement et à la réduction de volume, parfois très considérable, des tumeurs et des ganglions atteints.

4° Dès le début de ces modifications, par suite de la cessation des compressions nerveuses et vasculaires, les douleurs, les spasmes, les œdèmes, les hémorragies s'atténuent ou disparaissent. En même temps les fonctions se régularisent, et l'état général ne tarde ordinairement pas à s'améliorer.

5° Plus tard, le travail de réparation s'accentue du côté des parties ulcérées. Les bourgeons néoplasiques s'affaissent, des portions nécrosées sont parfois éliminées; les plaies deviennent de meilleure nature, et la cicatrisation peut y être poussée très loin.

6° Mais cette influence anti-néoplasiquen'empêche pas de nouvelles générations d'éléments spécifiques de se développer, comme s'ils étaient vaccinés contre l'action du sérum.

7° Cette action s'épuise assez vite, en raison sans doute de quelque accoutumance des cellules de l'organisme qui ne répondent plus à la stimulation.

8° Il est rare que le sérum ne donne lieu à aucun effet. Même quand tout bénéfice a disparu, après une interruption de plusieurs semaines, on peut souvent obtenir encore quelques résultats d'une nouvelle série d'injections.

9° Il n'est pas jusqu'à présent prouvé que le sérum, administré à la suite d'une intervention chirurgicale, puisse empêcher la récidive. Peut-être réussirait-il à la retarder?

10° Le sérum anti-cancéreux a donné des effets analogues dans les néoplasies les plus diverses. Son action ne semble pas réellement spécifique, bien que le sérum normal paraisse donner lieu à des effets physiologiques et thérapeutiques moins marqués.

2° *Au point de vue clinique.*

1° La sérothérapie dans le cancer n'a pas donné jusqu'ici de guérison véritable.

2° Elle est utile pour combattre certains symptômes : douleurs, œdèmes, hémorragies, etc., et surtout pour relever l'état général du malade.

3° Par la diminution du volume des tumeurs, la modification favorable des tissus voisins, l'assainissement des ulcères, la stimulation générale qu'elle détermine, elle peut devenir un traitement pré-opératoire très avantageux.

4° Pour les doses, la fréquence des injections, la durée du traitement et ses reprises, on consultera l'idiosyncrasie du malade, en tenant compte de l'état des reins, du cœur, etc.

5° Les indications de la sérothérapie peuvent se résumer comme il suit :

(A). — *Cas opérables, mais différés* pour une raison majeure, par exemple l'état de faiblesse du malade.

(B). — *Cas provisoirement inopérables,* c'est-à-dire qu'à la suite de modifications locales du fait des injections, une intervention, d'abord refusée par le chirurgien, pourra devenir possible.

(C). — *Cas définitivement inopérables,* où elle contribuera souvent à prolonger, à rendre en tout cas moins sombre l'évolution de la maladie.

6° Pour tous les cas actuellement opérables, l'exérèse immédiate reste le traitement indiqué.

En définitive, la sérothérapie anti-cancéreuse est encore loin d'être sortie de la période de tâtonnements et de recherches ; elle ne constitue jusqu'à présent qu'une médication palliative. Il est juste d'ajouter que c'est à peu près la seule qui ait quelque efficacité assez constante contre les néoplasmes.

Mais, quelle que soit l'importance réelle des résultats qu'elle procure, la grandeur du but visé, et non atteint, les fait paraître bien insuffisants. Volontiers on dirait : à quoi bon s'approcher, même de bien près, de la guérison, si on ne doit pas l'obtenir?

Eh ! n'est-ce pas là ce qui arrive trop souvent au médecin? Sont-ils donc si nombreux, les remèdes qui guérissent à coup sûr et définitivement? En présence d'un cardiaque qui s'achemine vers l'asystolie, renonce-t-on à la digitale, aux diurétiques, sous prétexte qu'après une période d'amélioration la maladie reprendra fatalement son cours ?

N'est-ce donc rien de calmer les douleurs parfois atroces

du cancer, de rendre le sommeil possible, sans l'emploi funeste de la morphine? n'est-ce rien de dissiper les œdèmes, d'arrêter les hémorragies, de tarir ces écoulements fétides si humiliants pour les pauvres malades? n'est-ce rien d'améliorer pour des semaines, parfois pour des mois, leurs conditions d'existence? Sans doute tout cela n'est que provisoire, Oui, le traitement n'est que palliatif. Mais en connaît-on un meilleur, alors que l'opération est impossible? et l'opération elle-même constitue-t-elle autre chose, dans la plupart des cas, qu'un traitement palliatif?

Mon maître Verneuil, constamment soucieux de ce qu'il appelait l'économie de la peau humaine, avait un critérium bien simple pour juger de l'opportunité d'une intervention: l'adopterais-je pour moi-même?... l'appliquerais-je à quelqu'un qui me serait cher?

Pour la sérothérapie, la réponse ne serait pas douteuse. Si elle ne guérit pas, elle améliore souvent, et soulage presque toujours.

Quant aux malades, leur opinion est prévue. Rarement condamné refusa un sursis, si court fût-il. Il ne s'agit pas là seulement de la triste satisfaction de prolonger une pitoyable existence, il s'agit souvent de devoirs familiaux, d'intérêts à sauvegarder. Il est des circonstances où la prolongation de la vie, ne fût-ce que de quelques semaines, de quelques jours, peut avoir de sérieuses conséquences pour des questions d'héritage, de droits à une pension, etc.

En tout cas, le rôle du médecin est d'alléger et non d'abréger, pour le malade, le douloureux devoir de vivre.

Nous avons impartialement rapporté les effets du sérum anticancéreux, signalant aussi bien les observations où il n'a rien donné que celles où l'amélioration temporaire a été considérable. On ne nous accusera pas d'optimisme, et nous avons fait assez de réserves sur le pronostic des cas, malheu-

reusement très rares, où l'affection semble encore et depuis longtemps enrayée.

Pour le clinicien, si désarmé contre le cancer, ce mode de traitement peut, dès à présent, constituer une ressource utile. Pour le biologiste, le caractère transitoire des effets obtenus, et que seule l'expérimentation pouvait mettre en évidence, ne fait qu'ajouter à l'intérêt de la question. De toute manière, on doit savoir gré à Ch. Richet et J. Héricourt de leur initiative et du mouvement scientifique qu'elle a provoqué.

Quel sera l'avenir de la méthode, ou plutôt de cette application spéciale de leur méthode? Est-il permis d'espérer que la sérothérapie obtiendra un jour dans les néoplasies les succès qu'elle procure dans quelques autres de ses applications?

On remarquera qu'elle a jusqu'à présent réussi d'autant mieux qu'elle était appliquée à des maladies se jugeant plus rapidement, à la façon des empoisonnements aigus, comme la diphtérie, les septicémies expérimentales, etc. Son action continue, sans doute, à s'exercer dans les affections à marche subaiguë ou chronique, mais on conçoit qu'elle devienne insuffisante à enrayer par exemple un processus aussi lent et continu que celui de la tuberculose.

Il en est de même dans les néoplasies. Les raisons de l'insuccès final devraient donc être cherchées non dans l'origine, quelle qu'elle soit, du cancer, mais dans son mode d'évolution.

Une action curative réelle, mais essentiellement transitoire, ne peut être définitivement efficace que dans deux conditions : ou bien d'être opposée à une action morbide elle-même transitoire, ou bien d'être assez énergique pour non seulement neutraliser temporairement cette action morbide, mais l'atteindre dans sa cause même et la détruire radicalement. La sérothérapie opposée au cancer est, pour le moment, impuissante à emporter ainsi définitivement la place. Mais qui oserait préjuger de l'avenir?

En réponse à cette question : Pourquoi les effets du sérum s'arrêtent-ils? nous avons invoqué l'accoutumance cellulaire. C'est là une de ces locutions commodes en médecine pour rapprocher provisoirement des faits obscurs, vaguement assimilables, peut-être très disparates. L'accoutumance, comme la spécificité, comme l'immunisation, etc., doit être chose très relative, très élastique. La répétition d'une même excitation tantôt émousse, tantôt exerce la faculté réactionnelle des cellules. Quelles sont les conditions de variabilité de l'accoutumance? Un retard dans son établissement suffirait-il à rendre durables les effets de la cure anti-cancéreuse?

Toujours est-il que l'attention des biologistes est attirée de ce côté ; les propriétés des cellules et des humeurs de l'économie, les sécrétions internes, les modifications incessantes du sérum qui les charrie, sont actuellement l'objet de passionnantes recherches. L'hématologie, en peu d'années, a réalisé d'assez brillants progrès : qui sait les surprises qu'elle nous réserve ?

BIBLIOGRAPHIE

J. Héricourt et Ch. Richet. — Traitement d'un cas de sarcome par la sérothérapie. (*Comptes rendus de l'Acad. des Sciences*, 29 avril 1895, p. 947.)

Idem. — De la sérothérapie dans le traitement du cancer. (*Compt. rend. de l'Acad. des Sciences*, 21 oct. 1895.)

Ch. Richet. — Effets toxiques des injections intra-veineuses faites avec la pulpe des cancers épithéliaux. (*Bull. de la Soc. de Biol.*, 1er juin 1895, p. 425.)

Idem. — Appareil pour la filtration rapide des liquides organiques. (*Ibid.*, 15 juil. 1895, p. 547.)

Idem. — Injections veineuses des tumeurs cancéreuses ulcérées. (*Ibid.*, août, p. 601.)

Fabre-Domergue. — Traitement sérothérapique du cancer et par les injections modificatrices. (*Bull. de la Soc. de Biologie*, 18 mai 1895, p. 386, et *Bull. Méd.*, 23 mai 1895.)

P. Gibier. — De la sérothérapie dans le cancer. (*Compt. rend. de l'Acad. des Sciences*, 17 juin 1895, p. 1374, et *Bull. Méd.*, 26 juin 1895.)

Forgue. — Les nouveaux traitements du cancer. (*Monpellier Méd.*, 6 juil. 1895.)

Boinet, de Marseille. — Sérothérapie anti-cancéreuse. (*Deuxième Congrès français de méd. interne.* Bordeaux, août 1895.)

G. Ferré, de Bordeaux. — Essais de sérothéraphie anticancéreuse. (*Deuxième congrès français de Méd. Int.*, août 1895.)

W. Dubreuilh, de Bordeaux. — Des exanthèmes sérothérapiques. (*Deuxième Cong. français de Méd. Int.*, août 1895.)

V. Salviati et L. de Gaetano. — Sul siero anticancerigno. (*Riforma) medica, Naples*, 19 et 20 août 1895, III, 495 et 507.)

Boureau, de Tours. — Essai de sérothérapie contre le cancer. (*Gazette hebdom. de méd. et chir.*, 14 sept. 1895, n° 440.)

Brossard. — Sérothérapie dans le cancer. (*Poitou méd.*, oct. 1895, 172.)

Cadiot. — Sur le traitement des tumeurs malignes par la sérothérapie chez les animaux. (*Bull. de la Soc. de Méd. vétérinaire*, 4 nov. 1895, XIII.)

P. Berger. — Les nouvelles méthodes de traitement du cancer (leçon d'ouverture. (*France médicale.*, 15 nov. 1895.)

H. T. Butlin. — Clinical lecture on the treatment of cancer by injection. (*Clin. Journ. London*, 1895-1896, VII, 213-219.)

Giallouly (De). — Traitement des tumeuurs épithéliales par injections sous-cutanées. (*Th. de Paris*, 1895.)

P. Walton. — De la sérumthérapie des tumeurs malignes. (*Flandre médicale*, Gand, 1895, II, 2, 71-77, *Belgique Méd.*)

Dandois. — Traitement des tumeurs malignes par les injections de sérum. (*Rev. méd. de Louvain* , 1895-1896, XIV, 247-257.)

Chéron. — Sérothéraphie du cancer. (*Rev. intern. de méd. et de chir.*, 1895, p. 225.)

Bompard. — Note sur le traitement du cancer par la sérothérapie. (*Concours méd.*, 1895, XVII, 613-615.)

S. Ragni. — Contributo clinico alla sieroterapia del cancer. (*Boll. di Policlin. di Milano.* 1895, VII, 65-72.)

Med. contemp. Lisbonne. — Sérotherapia anti-cancérosa, 1895, XIII, 310, 323, 339.)

Davalos y Acosta. — La seroterapia del cancer. (*Ann. Acad. des Scien. méd. la Havane*, 1895, XXXII, 358-367.)

Nacciarone. — La tossiterapia et la sieroterapie nei tumori maligni. (*Riforma medica*, Naples, XII, 505.)

M. Hisch-Wall. — Contribution à l'étude du traitement des tumeurs malignes. (*Rev. des mal. cancér.*, 1895-1896, I, 92-97.)

Le Dentu. — Toxithérapie et sérothérapie des tumeurs malignes, (*Gaz. des hôpitaux*, 1896, LXIX, 159-164.)

Tailhefer. — La sérothérapie du cancer à l'Hôtel-Dieu de Toulouse. (*Arch. méd. de Toulouse*, 1896, II, 1-6.)

S. Arloing et J. Courmont, de Lyon. — Sur le traitement des tumeurs malignes de l'homme par les injections de sérum d'âne normal ou préablement inoculé avec du suc d'épithélioma. (*Bull. de l'Acad. de médecine*, 12 mai 1896, troisième série, XXXV, 527.)

LXX

LA FATIGUE

ET LA

RESPIRATION ÉLÉMENTAIRE DU MUSCLE

Par J. Joteyko

A. — HISTORIQUE. — EXPÉRIENCES ANTÉRIEURES SUR LA FATIGUE ET LA RÉPARATION DU MUSCLE

C'est à Kronecker que revient l'honneur d'avoir le premier étudié *les lois de la fatigue* sur un muscle de grenouille (1872). Cet auteur s'était servi de la disposition suivante : on décapite la grenouille et on détruit la moelle pour empêcher tout mouvement réflexe. Le gastrocnémien mis à nu est relié à un appareil enregisteur. On excite le muscle par l'intermédiaire du nerf sciatique, également mis à découvert. Deux forts éléments de Grove actionnent un chariot de Du Bois-Reymond ; on n'utilise que les chocs de rupture, changeant de sens alternativement ; une excitation toutes les quatre secondes ; intensité maximum, ce qui permet de donner le maximum de raccour-

cissement. Le gastrocnémien soulève un poids variant entre 20 et 50 grammes. La vitesse du cylindre enregistreur est très lente. Dans ces conditions, les contractions s'inscrivent successivement sur le cylindre tournant sous forme de lignes verticales, et leur hauteur décroît proportionnellement au degré de fatigue du muscle. En joignant par une ligne les sommets de ces lignes verticales, on obtient ce que KRONECKER appela *la courbe de fatigue.*

Or, d'après KRONECKER, la courbe de fatigue est *une ligne droite* (1[re] loi), mais cette loi n'est vraie que dans le cas où le muscle est excité par des courants induits à intensité constante maximale, à des intervalles égaux, la vitesse du cylindre étant uniforme, et encore faut-il que le poids soit *en surcharge* (*Ueberlastung*). Poids en surchage signifie que, pendant les intervalles des excitations, il repose sur un support et n'est soulevé qu'au moment de l'excitation (il n'y a donc que fatigue dynamique dans ce cas); dans le cas contraire, lorsque le muscle est constamment tendu, le poids est dit *en charge* (fatigue dynamique et statique). Cette loi est exacte si toutes les conditions mentionnées plus haut se trouvent réunies, sauf au commencement de l'expérience, où il se produit quelques anomalies dans l'excitabilité.

Un muscle de grenouille (triceps fémoral) chargé de 20 grammes peut fournir un nombre de contractions variant entre 250 (janvier) et 2700 (octobre). La fatigue est proportionnelle au nombre d'excitations, tandis que la hauteur de la contraction est proportionnelle à l'intensité du courant. Des poids très considérables produisent l'élongation du muscle et une diminution de l'excitabilité; l'élasticité imparfaite est la cause de la descente très rapide de la courbe d'un muscle très chargé; il vaut donc mieux employer des poids légers (ne dépassant pas 50 gr.), puisque l'élasticité du muscle est influencée très fâcheusement par un poids lourd soulevé pendant toute la durée de l'expérience (en charge) ou périodiquement (en surcharge).

La *seconde loi* de la fatigue formulée par Kronecker découle de la première : la différence de soulèvement de deux contractions successives est une constante, c'est ce que Kronecker appelle *la différence de fatigue*. La différence de fatigue diminue à mesure que les intervalles des excitations augmentent ; autrement dit, la fatigue est proportionnelle au nombre d'excitations.

La différence de fatigue reste constante même pour des poids variables (3e loi), les courbes correspondant aux différents poids sont parallèles entre elles.

Quant au muscle travaillant avec un poids en charge, il existe quelques particularités dans sa courbe. La courbe de la fatigue d'un muscle en charge reste une ligne droite jusqu'à une certaine limite, c'est-à-dire jusqu'au moment où la hauteur des contractions est devenue égale à l'élongation du même muscle produite à l'état de repos par le même poids (4e loi). A partir de ce point, la courbe de la fatigue devient une hyperbole.

Telles se présentent dans leurs traits principaux les lois de la fatigue formulées par Kronecker. Dans un autre travail accompli avec Gotsch (1880), le même auteur a étudié les lois de la fatigue du muscle tétanisé et a reconnu que le muscle tétanisé obéissait aux mêmes lois de la fatigue que le muscle donnant des contractions isolées ; en particulier, la ligne du tétanos est de même une droite, et il y a ascension de la ligne lorsque les excitations augmentent d'intensité, tandis que la fatigue est proportionnelle au nombre d'excitations.

D'autres auteurs, en particulier Tiegel, Rossbach et Hartnack, ont prouvé de même que, pour les animaux à sang chaud, la courbe de la fatigue était représentée par une ligne droite.

Certains auteurs se sont élevés contre différentes parties des conclusions de Kronecker. Ainsi Valentin (*Arch. de Pflüger*, 1882) a trouvé que les premières excitations du gastrocnémien de grenouille non seulement ne diminuaient pas de hauteur, mais augmentaient sensiblement ; cependant la con-

tradictiction est plutôt apparente que réelle, puisque, lors de ses premières contractions, le muscle n'était pas encore fatigué, et, d'après KRONECKER, la ligne droite n'apparaît qu'au moment de la fatigue commençante.

Quant à la réparation du muscle fatigué, c'est également à KRONECKER qu'on doit des expériences intéresssantes sur ce sujet. Lorsque, au commencement de la fatigue, on suspend l'excitation pendant un certain temps, le muscle ne se répare pas, et les contractions qui suivent ne sont pas plus hautes. Mais, lorsque le muscle s'est déjà contracté pendant un certain temps et qu'on le laisse se reposer un moment, en renouvelant l'excitation, on s'aperçoit que les contractions s'élèvent notablement au-dessus du niveau des secousses précédentes : après trois ou quatre excitations, elles deviennent ce qu'elles étaient auparavant.

On sait, depuis l'ancienne expérience de RANKE, que le lavage du muscle fatigué avec une solution de sel marin (7 p. 1 000) suffisait à lui rendre l'excitabilité. KRONECKER a répété la même expérience, en faisant remarquer qu'il existe des grenouilles complètement réfractaires à l'action du sel marin. D'autre part, ce qui est très intéressant, un muscle complètement épuisé redevient excitable par l'injection d'une petite quantité de sang oxygéné dans le torrent circulatoire, et il devient aussi excitable par l'injection du permanganate de potasse. Cependant l'oxygène apporté au moyen du permanganate n'est pas toujours efficace, tandis que l'oxygène des globules rouges l'est dans tous les cas. Il semblerait donc que l'élimination des produit nocifs formés pendant la fatigue (lavage du muscle par une solution inoffensive) n'a pas le même effet que l'apport de l'oxygène. Dans une expérience très instructive, KRONECKER injecta alternativement une solution de permanganate et une solution de sel marin. Le sel marin exerça une influence minime sur la hauteur des contractions du gastrocnémien, et même la légère augmentation observée a été probablement due à des traces de permanganate contenues dans la

seringue, tandis que la grenouille s'est montrée très sensible à l'action du permanganate. Ici le résultat obtenu avec le permanganate fut tellement évident qu'on pourrait le comparer pleinement à l'action du sang artériel.

La courbe de la fatigue, au lieu d'être une ligne droite comme normalement, a présenté une série de lignes à convexité supérieure correspondant à la circulation artificielle du permanganate.

Le même auteur a vu sur les muscles du chien, fatigué par de nombreuses excitations, les contractions augmenter sensiblement de hauteur après une injection de la solution à 10 p. 1 000 de sel marin et de 0,05 p. 100 de permanganate de potasse.

Les lois de la fatigue des muscles de l'homme ont été étudiées par Mosso. Lorsqu'il s'agit de l'homme, les difficultés de l'expérimentation deviennent beaucoup plus grandes que chez les animaux, auxquels on fait subir les mutilations nécessaires pour isoler un muscle. Grâce à un appareil ingénieux appelé *ergographe*, Mosso parvint à isoler le travail des muscles fléchisseurs d'un doigt, de manière qu'aucun autre muscle ne puisse les aider lorsqu'ils sont fatigués. Le dynamomètre ne peut être utilisé dans ce genre d'expériences, il a l'inconvénient de ne pas fournir des indications constantes, vu le nombre considérable des mucles qui agissent lorsque nous fermons le poing. Chez l'homme, l'étude de la fatigue présente un grand intérêt; car on peut étudier la fatigue produite par des chocs d'induction et dissocier jusqu'à un certain point ce qui appartient à la fatigue centrale et à la fatigue périphérique. En effet, en étudiant la fatigue des grenouilles, on n'obtient que des phénomènes de fatigue périphérique, tandis que chez l'homme on peut facilement étudier la fatigue produite par la contraction volontaire des muscles.

Voici en quelques mots la description de l'ergographe : la main se trouve solidement fixée, de même que l'indicateur et l'annulaire de la main droite ; le médius peut se mouvoir

librement; c'est lui qui va se fléchir et fournir du travail jusqu'à extrême fatigue; on attache au médius une ficelle terminée par un poids (2 kilogrammes en moyenne).

Un métronome bat un coup toutes les deux secondes; suivant ce rythme, la personne en expérience contracte les fléchisseurs du médius, soulève le poids à une certaine hauteur, et ce soulèvement va s'enregistrer sur un cylindre tournant.

Cette méthode a permis à Mosso d'arriver à des résultats fort intéressants. Dans un grand nombre de cas, la hauteur de la contraction va en décroissant, de manière que le sommet de toutes les contractions se trouve sur *une ligne droite* (quoique l'irrégularité soit beaucoup plus grande que pour les muscles de grenouille).

Mais, dans certains cas, surtout avec des poids lourds, la courbe présente *une convexité tournée en haut ou en bas.* Rarement elle forme une double courbe (un S renversé). Le profil de la fatigue change pour bien des causes : influence des poids, fréquence avec laquelle le poids est soulevé, fatigue précédente ou repos, différence de saison, de régime, influence des émotions, etc.

Mais, chose remarquable, chaque individu a sa courbe de fatigue qui lui est propre (lorsqu'il est placé dans les mêmes conditions); les tracés se reconnaissent facilement les uns des autres, même après des années. Mais la quantité de travail peut varier dans de très grandes limites.

Pour éliminer l'action volontaire dans les phénomènes de fatigue chez l'homme, Mosso a excité directement le nerf médian au moyen de deux boutons métalliques recouverts d'une éponge imbibée d'eau légèrement acidulée et reliés à un appareil électrique. La fatigue du muscle a la même courbe, qu'il soit excité par la volonté ou par l'électricité; mais, en irritant le nerf, on obtient une quantité de travail mécanique supérieure à celle qui s'obtient au moyen de la volonté.

« Avec la volonté, dit Mosso (*A. i. B.*, XXIII), nous pouvons faire des efforts plus grands et soulever des poids très lourds; mais l'aptitude au travail s'épuise vite et l'excitation nerveuse volontaire devient inefficace, tandis que l'excitation nerveuse artificielle agit encore. La quantité plus grande de travail fournie par un muscle excité par l'électricité dépend de ce que la fatigue des centres nerveux manque dans ce cas, tandis que, dans les mouvements volontaires, celle-ci vient nous rendre incapables de travail avant que le muscle soit épuisé ! »

En effet, lorsque le muscle est fatigué par les excitations électriques, *il réagit* encore sous l'influence de la volonté; après que le muscle est épuisé par l'action de la volonté, on obtient encore des contractions par l'électricité. L'excitation électrique tétanisante du nerf, continuée jusqu'à épuisement de la force du muscle, laisse donc encore chez celui-ci un reste d'énergie qui peut être utilisé par la volonté, *et vice versa*. Dans ces expériences, la fatigue centrale apparaît avec évidence ; pendant l'excitation du nerf, les centres se reposent, et, excités à leur tour, fournissent encore une certaine somme de travail.

Une particularité intéressante à noter, c'est que les tracés obtenus après le jeûne ressemblent à s'y méprendre à ceux obtenus après de grandes fatigues, des marches forcées ou des veilles prolongées.

Malgré la grande ressemblance, il y a cependant une différence qui les sépare; « la faiblesse du muscle provenant du jeûne, dit Mosso, se distingue par la rapidité avec laquelle disparaît cet état de faiblesse dès qu'on prend de la nourriture, tandis que dans la fatigue nerveuse et dans celle produite par des marches forcées, la nourriture n'a qu'une faible influence restauratrice; un temps beaucoup plus considérable est nécessaire à la réparation, le repos du système nerveux au moyen du sommeil est indispensable. »

La réparation de la fatigue chez l'homme a encore été

peu étudiée. ZABLOUDOVSKY avait remarqué que le massage active d'une façon remarquable la réparation des muscles fatigués. Mosso et MAGGIORA sont arrivés aux mêmes résultats. Ce dernier auteur est arrivé aux conclusions suivantes relativement à l'action du massage : 1) le massage appliqué sur un muscle en repos augmente sa résistance au travail, et il retarde la manifestation de la fatigue; 2) le massage peut empêcher l'accumulation de la fatigue dans un muscle accomplissant des travaux très rapprochés les uns des autres ; 3) sur un muscle fatigué par une cause qui agit sur tout le système musculaire (marche, veilles), le massage exerce une action restauratrice qui peut ramener jusqu'à la quantité normale la production de travail mécanique; 4) dans le muscle affaibli par le jeûne, on peut, par le massage, améliorer les conditions de résistance au travail; 5) l'effet bienfaisant du massage ne se manifeste plus lorsqu'on l'applique sur un muscle dans lequel la circulation du sang a été supprimée.

B. — EXPÉRIENCES PERSONNELLES

I

La fatigue du muscle normal.

Nous n'avons que quelques mots à dire dans ce chapitre, si ce n'est que nous avons vérifié les lois de la fatigue établies par KRONECKER, non seulement pour les courants forts, mais aussi pour les courants à intensité faible. En effet, en excitant le nerf de grenouille avec des courants très intenses, on ne se place pas dans des conditions physiologiques, l'organisme n'ayant généralement à réagir que contre des excitations de faible ou de moyenne intensité. En outre, les courants très forts altèrent le nerf. Nous avons employé une pile

de Daniell, un chariot de Gaiffe réglé de manière à ne donner de contractions qu'à la rupture du courant ; une excitation toutes les trois secondes, un poids variant entre 30 et 50 grammes; un tour du cylindre enregistreur en quarante-cinq minutes; le myographe de Marey.

Les grenouilles ont présenté des différences individuelles très grandes, les unes étant complètement épuisées après dix minutes d'excitation, les autres se contractant très bien pendant une demi-heure, et même beaucoup plus longtemps. En moyenne, on peut estimer que, dans ces conditions, un gastrocnémien de grenouille de taille moyenne est fatigué au bout de trente minutes.

Dans la grande majorité des cas, nous avons obtenu une ligne droite pour la courbe de la fatigue, et les légères irrégularités obtenues tiennent à l'imperfection des appareils employés. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec la pile Daniell, grâce à la constance du courant, tandis qu'avec la pile Grenet les résultats ont été beaucoup moins satisfaisants. Il est vrai que, très exceptionnellement, nous avons obtenu des courbes convexes ou légèrement concaves comme celles dont parle Mosso pour la fatigue des muscles de l'homme. Mais, ces cas étant très rares, d'une manière générale on peut conclure que, même pour des courants très faibles, *la courbe de la fatigue d'un muscle de grenouille est une ligne droite.*

Quant à la réparation, nous l'avons toujours obtenue très facilement (grenouilles avec centres nerveux détruits, mais la circulation s'accomplissant). Un repos de deux minutes suffit pour donner des contractions plus fortes que précédemment. Un repos de trente minutes donne le maximum d'effet, les contractions arrivent à avoir à peu près les deux tiers de leur hauteur primitive (celle du début de l'expérience), celle-ci n'étant jamais atteinte. Cette différence est peut-être due au dessèchement du muscle et du nerf, quoique nous ayons fait notre possible pour éviter ce fâcheux incident.

II

Réparation de la fatigue par la respiration élémentaire du muscle.

TECHNIQUE

Nous nous sommes servi dans ces expériences du myographe de Marey, de deux piles de Lalande ou de Daniell, d'une bobine de Gaiffe. Les excitations d'intensité moyenne ne donnaient de contractions qu'à la rupture du courant. Une excitation toutes les deux secondes. Grenouilles pesant 30 à 50 grammes. Poids à soulever par le gastrocnémien, 30 grammes. Température du laboratoire, 16° à 18°.

Le dessèchement et le tiraillement du nerf sciatique ont été soigneusement évités.

Pour éviter les phénomènes de putréfaction, nous n'avons pas prolongé la durée de chaque expérience au delà de deux heures et demie.

I. — LA RÉPARATION DE LA FATIGUE MUSCULAIRE SE FAIT MÊME EN L'ABSENCE DE CIRCULATION

Ce fait, signalé déjà par Valentin, Édouard Weber et Kilian, et parmi les auteurs modernes par Ch. Richet, mérite une attention spéciale en raison de son importance, puisqu'il démontre que la fatigue et la réparation sont jusqu'à un certain point indépendantes de la circulation.

A. — *Expériences sur des grenouilles.*

On sectionne la moelle cervicale à une grenouille pesant 40 grammes; on détruit le cerveau et la moelle. On enlève le cœur. Après vingt minutes d'attente, on découvre le nerf sciatique d'un côté, on isole le gastrocnémien qu'on fixe au levier d'un appareil enregistreur. La

grenouille fixée à une planchette de liège est excitée par des courants induits par l'intermédiaire du nerf sciatique. On enregistre les contractions du gastrocnémien.

Dans ces conditions, voilà ce qu'on observe : le muscle donne des contractions très régulières, aussi régulières qu'un muscle de grenouille non anémiée. La fatigue se produit suivant les lois de la fatigue formulées par Kronecker, c'est-à-dire que la courbe de la fatigue (la ligne unissant le sommet des contractions) est une ligne droite (l'intensité du courant restant constante, les intervalles entre les excitations égaux, les rotations du cylindre enregistreur uniforme) ; la fatigue est proportionnelle au nombre des excitations, la hauteur des contractions est proportionnelle à l'intensité du courant, autrement dit, la différence de soulèvement de deux contractions successives est une constante; c'est ce que Kronecker appelle « la différence de fatigue ». Ces lois de la fatigue ont été découvertes par Kronecker pour des intensités de courant maximales; nous avons pu vérifier toute leur exactitude pour des intensités moyennes et faibles, et cela pour des muscles avec et sans circulation.

Mais un fait en apparence paradoxal se produit, c'est que, contrairement à ce que l'on pourrait attendre *a priori*, le muscle, sans trace aucune de circulation et complètement épuisé par des contractions antérieures, *se répare* après un certain temps de repos.

Donc, ici encore, le muscle sans circulation se comporte comme un muscle recevant l'afflux du sang.

Nous avons vérifié le fait à maintes reprises, en obtenant toujours le même résultat. Dans un de nos tracés que nous croyons suffisamment démonstratif, on voit bien que la réparation d'un muscle très fatigué (mais non complètement épuisé) s'est produite après une demi-heure de repos. Cette réparation, nous l'avons également observée à toutes les phases de la fatigue, même après épuisement complet; néanmoins, elle est d'autant plus difficile à obtenir et d'autant moins complète, que le muscle est arrivé à une phase plus avancée de la fatigue, et qu'il s'est écoulé un temps plus considérable à partir du moment de la mort de la grenouille. Au commencement de la fatigue, dix minutes de repos sont suffisantes pour donner des secousses sensiblement plus élevées que les secousses précédentes, et une demi-heure de repos suffit amplement pour faire reprendre au muscle son énergie primitive; au milieu de la fatigue, dix minutes ne produisent presque pas d'effet, tandis qu'une demi-heure de repos suffit pour donner des contractions moitié moindres que celles du début. Vers la fin, lorsque le muscle est complètement épuisé, les mêmes excitations donnent encore des contractions faibles après quelque temps de repos, et cela plusieurs fois de suite. Nous avons pu obtenir la réparation encore quatre heures après la mort.

Cependant la grenouille anémiée se comporte un peu différemment

d'une grenouille non anémiée ; d'une manière générale, *elle se fatigue plus vite* et reste moins longtemps excitable. Pour la plupart du temps, le lendemain de nos expériences, nous avons trouvé les pattes des grenouilles anémiées en rigidité cadavérique (quoique conservées dans une chambre humide), tandis que dans les mêmes conditions les grenouilles non anémiées sont restées facilement excitables pendant quarante-huit heures.

Quant à la fatigue plus précoce des grenouilles sans circulation, pour l'affirmer, nous nous basons sur la moyenne d'un grand nombre d'expériences, car rien n'est plus variable que la résistance des grenouilles à la fatigue. Ce fait, signalé par Kronecker, mérite d'être rappelé, car il démontre combien il est difficile de faire des recherches comparatives sur des grenouilles d'hiver et des grenouilles d'été, qui se comportent tout différemment (nombre de contractions variant entre 250 et 2 700 pour des excitations très fortes d'après Kronecker), nous avons eu souvent l'occasion d'observer que des grenouilles de même taille, vivant dans les mêmes conditions et captivées à la même époque, pouvaient donner une somme de travail variant de 1 à 2. Bien plus, les deux pattes postérieures d'une même grenouille se comportent un peu différemment, quoique ici, il faut l'avouer, la différence ne soit guère considérable. Elle n'est cependant pas négligeable dans des expériences de précision. Généralement, c'est la patte droite qui est un peu plus forte, donne des secousses plus grandes et se fatigue moins vite.

Donc, en résumé, nous pourrions arriver aux conclusions suivantes.

1) Une grenouille anémiée se fatigue plus vite qu'une grenouille non anémiée.

2) Un muscle d'une grenouille anémiée exposée à l'air répare sa fatigue en l'absence complète de circulation.

3) Cette réparation a lieu à toutes les phases de la fatigue, mais est inversement proportionnelle au degré de fatigue à laquelle est arrivée la grenouille en expérience.

4) Cette réparation est inversement proportionnelle au temps qui s'écoule à partir du moment de la mort de la grenouille (et cela indépendamment du degré de fatigue).

B. — *Expériences sur l'écrevisse.*

Nous avons démontré le même fait de réparation de la fatigue sans circulation pour les muscles de l'écrevisse. Dans ce but, nous nous sommes servi de la patte d'écrevisse détachée du corps. On sait que la pince d'écrevisse n'a que deux mouvements, la dilatation et la constriction. Deux muscles produisent ces mouvements : le muscle dilatateur, très grêle, qui s'insère au tubercule interne de la branche mobile de la pince, tandis que le muscle constricteur, très fort, s'insère au tubercule

externe de cette même branche. Il s'ensuit que le resserrement ou la dilatation de la pince sont produits par la branche mobile. Ch. Richet, en étudiant la forme de la contraction musculaire chez l'écrevisse, s'est servi du procédé suivant: on détache du corps de l'écrevisse une patte entière; on fixe solidement à une planchette de liège la pince fixe ouverte à son bout, un excitateur est placé dans la patte (à l'endroit de la section), l'autre pénètre dans le bout ouvert de la pince fixe. On attache un fil à la branche mobile et on la relie avec un levier enregistreur d'un myographe ordinaire. De cette manière, à chaque passage du courant induit, la pince mobile va se rapprocher de la pince fixe, et ce mouvement sera enregistré par le cylindre tournant.

L'étude de la fatigue de la pince de l'écrevisse est rendue assez difficile par une particularité qui a été déjà signalée par Ch. Richet, c'est la facilité avec laquelle le muscle de la pince entre en contracture et même en tétanos ; même avec des excitations assez espacées et à intensité moyenne, les secousses isolées font bientôt place à un tétanos physiologique. Ce tétanos se change facilement en rigidité cadavérique, donc on ne peut en tirer aucune conclusion au point de vue de la fatigue et de la réparation.

En second lieu, les contractions de la pince d'écrevisse sont loin de présenter le même degré de régularité que les secousses du gastrocnémien, et on n'a plus ici la ligne droite qui représente la courbe de la fatigue chez la grenouille. En outre, il arrive fréquemment que l'excitabilité de la pince disparaît tout d'un coup, sans présenter des contractions à hauteur décroissante.

Après de nombreux essais, nous sommes cependant arrivé à obtenir des tracés suffisamment démonstratifs pour affirmer que la réparation de la fatigue de la pince de l'écrevisse a lieu tout aussi bien que la réparation d'un muscle de grenouille.

II. — La réparation de la fatigue d'un muscle anémié n'a pas lieu dans un milieu privé d'oxygène.

Il résulte des expériences précédentes que la réparation de la fatigue musculaire a lieu même en l'absence de circulation. Ces expériences étant faites à l'air atmosphérique, nous avons pensé que ce phénomène était sous la dépendance de la respiration élémentaire du muscle, dû par conséquent aux échanges pouvant se produire entre le tissu musculaire et l'oxygène de l'air. L'expérience a pleinement confirmé notre hypothèse.

Pour vérifier notre hypothèse, nous avons fait deux séries d'expériences : dans une première série, nous avons fatigué des muscles de grenouille dans l'eau bouillie; dans l'autre, nous avons expérimenté dans l'hydrogène.

Expérience du 15 décembre 1895. — Une grenouille pesant 45 grammes est préparée comme dans les expériences précédentes : système nerveux central détruit et cœur enlevé. On la fixe sur une planchette de liège et on la place dans un cristallisoir contenant de l'eau bouillie recouverte d'une épaisse couche d'huile. On excite le sciatique pour avoir des contractions isolées du gastrocnémien. On arrive jusqu'à l'épuisement complet. On laisse reposer pendant 40 minutes. Au bout de ce temps on recommence à exciter la grenouille avec des courants de même intensité. Pas de contractions. On laisse encore reposer et on excite de nouveau. L'immobilité de la patte est complète.

Expérience du 9 décembre. — On recommence la même expérience avec une grenouille de 50 grammes. Mêmes résultats. Pas de réparation. Cette même grenouille exposée à l'air donne des contractions très énergiques.

Expérience du 20 décembre. — Mêmes résultats obtenus en excitant la patte entière d'une grenouille.

Nous croyons inutile de décrire toutes nos expériences. Le résultat était invariablement le même.

Expérience du 11 décembre (hydrogène). — Une grenouille anémiée est fixée à une planchette de liège et introduite dans une cloche, dont les bords, enduits de vaseline pour empêcher la pénétration de l'air, reposent sur un support en verre. La partie supérieure de la cloche est fermée par un bouchon en caoutchouc présentant trois ouvertures; par la première passe un tube en caoutchouc communiquant avec un appareil fournissant incessamment de l'hydrogène (zinc et acide sulfurique); ce tube, avant de pénétrer dans la cloche, passe par un flacon contenant de la potasse caustique pour retenir les traces d'arsenic que l'hydrogène pourrait contenir; ce tube pénètre jusqu'au fond de la cloche et se trouve presque en contact immédiat avec la grenouille. Par la seconde ouverture ménagée dans le bouchon de la cloche pénètrent les fils conducteurs de l'appareil électrique terminés par des électrodes excitatrices en forme de crochets, qui maintiennent solidement le nerf sciatique de la grenouille. Le muscle gastrocnémien est en partie recouvert par la peau pour éviter le desséchement et, ainsi que le nerf, protégé par du papier imbibé de la solution physiologique. Enfin, par

la troisième ouverture du bouchon, sort un tube de dégagement pour l'air de la cloche et pour l'excès d'hydrogène. Dans ces conditions, avant de commencer à exciter la grenouille, on fait passer dans la cloche un fort courant d'hydrogène, afin de chasser complètement l'air qu'elle pourrait contenir. On excite la grenouille jusqu'à épuisement complet. On laisse reposer une demi-heure. Au bout de ce temps on reprend les excitations. Pas de contractions. On attend encore quelque temps.

La patte reste immobile, n'est plus excitable.

Il est impossible d'invoquer dans cette expérience l'action nuisible de l'hydrogène, puisque l'autre patte de la grenouille, quoique plongée dans l'hydrogène en même temps que la première, est demeurée parfaitement excitable. Vingt-quatre heures après l'expérience, on trouva la patte fatiguée la veille en rigidité cadavérique, tandis que l'autre était encore excitable.

Cette expérience, répétée une trentaine de fois, a toujours donné le même résultat, ce serait donc s'exposer à des redites que de les décrire toutes. Mentionnons cependant, pour être exact, que deux ou trois fois, après épuisement complet et repos, la patte s'est encore légèrement contractée, mais alors nous avons pu toujours constater que le débit d'hydrogène n'était pas suffisant, et, après avoir changé d'appareil et l'avoir remplacé par un autre, plus considérable, nous n'avons jamais remarqué rien de semblable.

Un fait digne de remarque, c'est qu'une grenouille anémiée se fatigue dans l'hydrogène beaucoup plus vite que si elle est à l'air, et cette différence nous a même paru assez considérable; elle donne à peine les deux tiers du travail d'une grenouille à l'air.

En outre, une grenouille non anémiée, fatiguée dans l'hydrogène, répare sa fatigue, mais moins bien qu'à l'air.

Toutes ces expériences démontrent nettement que l'apport de l'oxygène est indispensable pour la réparation de la fatigue.

On pourrait même tenter d'établir une espèce d'échelle basée sur la rapidité avec laquelle survient la fatigue et la

lenteur de la réparation, et dire qu'un muscle normal (c'est-à-dire, chez un animal qui respire et possède par conséquent du sang oxygéné) à l'air se fatigue tardivement et se répare facilement; vient ensuite le muscle d'un animal ne respirant pas (avec moelle sectionnée), recevant donc une quantité minime d'oxygène par la circulation, mais l'empruntant à l'air ambiant : en troisième lieu, le muscle, avec circulation mais placé dans l'hydrogène; enfin un muscle sans circulation et placé dans l'hydrogène ne se répare pas.

Cette division ne correspond-elle pas à la quantité disponible d'oxygène?

Si l'oxygène est jusqu'à ce point indispensable aux manifestations de l'activité musculaire, comment expliquer qu'un muscle privé de circulation et placé dans l'hydrogène se contracte tout de même et dégage de l'acide carbonique? Pour l'expliquer, il faut admettre, avec Verworn, qu'un muscle anémié n'est pas complètement dépourvu d'oxygène; il est vraisemblable que dans le sarcoplasma existe une certaine quantité d'oxygène, pouvant être utilisée lors des phénomènes d'oxydation s'accomplissant pendant le travail musculaire. Cet oxygène formerait une combinaison avec la substance contractile. D'ailleurs on a retrouvé de l'hémoglobine dans les muscles de certains animaux inférieurs, qui n'en possèdent pas dans le sang. Si ce point de vue est exact, il n'y aurait rien de surprenant dans le fait qu'un muscle puisse vivre et se contracter pendant un certain temps dans l'hydrogène jusqu'à ce qu'il épuise sa réserve d'oxygène.

III. — Cette réparation ne s'effectuant pas dans l'hydrogène a lieu lorsqu'on introduit de l'oxygène par la cloche.

Expérience du 8 janvier 1896. — Une grenouille de 35 grammes est préparée comme dans les expériences précédentes (centres nerveux détruits et cœur enlevé) à 1 heure et demie. Aussitôt on la place dans la cloche, où l'on fait passer un fort courant d'hydrogène. A 2 heures,

la patte gauche entière commence à être excitée par l'intermédiaire du sciatique, jusqu'à épuisement complet, par des courants induits assez fréquents et d'intensité moyenne. A 2 heures et demie, la patte est complètement épuisée, ne se contracte plus. On cesse alors d'introduire l'hydrogène et on laisse entrer l'air atmosphérique sous la cloche.

Après quinze minutes, on observe quelques légères contractions. Immédiatement, sans toucher à la grenouille, on introduit de l'oxygène par le même tube qui avait servi auparavant à l'entrée de l'hydrogène. Ce tube est mis en communication avec une cornue où l'on chauffe du chlorate de potasse.

Trois minutes après, la grenouille commence à se contracter assez énergiquement pour des excitations de même intensité. Les contractions deviennent de plus en plus fortes, proportionnellement à la quantité d'oxygène introduite. A 3 heures et demie, elles sont très énergiques, la patte entière tressaute à chaque passage du courant.

Expérience du 10 janvier. — Pour être à l'abri du reproche que c'est l'élément *temps* qui intervient, et que l'oxygène devient efficace parce qu'on a attendu plus longtemps, nous laissons reposer une grenouille dans l'hydrogène pendant une heure et demie. Les résultats sont absolument les mêmes; les excitations, infructueuses dans l'hydrogène, donnent encore des contractions dans l'oxygène au bout de ce temps.

Expérience du 15 janvier. — Pour avoir des tracés de cette réparation dans l'oxygène, nous avons cru pouvoir utiliser le myographe à transmission de Marey, mais cet appareil ne fonctionnant pas dans l'hydrogène, nous avons adopté la disposition suivante, que nous devons à l'obligeance de M. Athanasiu : l'appareil restant le même, on relie par un fil le tendon du gastrocnémien à une membrane en caoutchouc fixée à la partie inférieure d'un petit cylindre en verre rempli d'eau; la partie supérieure du cylindre communique avec un tube en caoutchouc qui ressort par une quatrième ouverture ménagée dans le bouchon et vient aboutir à un tambour inscripteur. De cette façon, chaque mouvement du muscle ébranle la colonne d'eau contenue dans le cylindre, et cet ébranlement se propage à l'air contenu dans le tube.

Cette expérience a été répétée un grand nombre de fois.

III

Les phénomènes de glycolyse dans les muscles.

On sait que, d'après Chauveau, le travail musculaire n'emprunte rien de l'énergie qu'il dépense aux matières albuminoïdes des humeurs et des éléments anatomiques de l'organisme, mais que c'est à l'état d'hydrate de carbone que le muscle en travail consomme le potentiel qui est la source immédiate de son activité, cette consommation n'étant pas autre chose qu'une combustion totale. Seul le travail d'usure donne lieu à des *excreta* azotés, et c'est la nécessité de ce travail de réparation de nos tissus qui explique l'immense importance de l'azote alimentaire. (*La Vie et l'Energie chez l'animal.*)

Remarquons en passant que cette théorie n'est nullement en contradiction avec les découvertes récentes de A. Gautier, qui sont venues jeter un jour tout nouveau sur le rôle de l'oxygène dans les phénomènes de la vie. En effet, si, dans une première phase de son activité, la cellule fonctionne à l'abri de toute intervention de l'oxygène, à cette première phase, essentiellement anaérobie, en succède une autre, dans laquelle la destruction des substances ternaires dérivées de la désassimilation anaérobie des albuminoïdes ou provenant directement de l'alimentation, a lieu grâce à un phénomène d'oxydation, et c'est cette destruction aérobie qui est la source productrice d'énergie sensible et de chaleur. Dans cette seconde phase, le glycogène se transforme en glycose (principalement dans le foie et dans les muscles), et celui-ci est oxydé graduellement dans le sang et transformé en produits de plus en plus simples.

Cette disparition de glycose dans le sang a lieu grâce à l'intervention d'un ferment glycolytique (Lépine) appartenant à la classe des ferments solubles ou diastases ; 1 kilogramme de

sang de chien extravasé fait disparaître en vingt-quatre heures à 38° jusqu'à 8 grammes de glycose. Pendant le travail musculaire, le glycose est brûlé dans les capillaires sanguins qui traversent le muscle et fournit en majeure partie l'énergie mécanique développée pendant sa contraction (Chauveau).

En même temps, le glycogène des muscles disparaît.

Nous inspirant de ces idées, nous avons voulu rechercher si la fibre musculaire (même privée de sang) possédait un pouvoir glycolytique, si elle avait le pouvoir de brûler le sucre avec lequel on l'aurait mise en contact. Nous passons bien entendu complètement sous silence la nature si discutée des ferments solubles.

Dans nos expériences, nous avons commencé par débarrasser les muscles du sang qu'ils contenaient au moyen du lavage par une solution de chlorure de sodium à 7 p. 100. Pour rechercher le pouvoir glycolytique des muscles (privés de sang) nous avons eu recours à deux procédés. La première méthode, que nous devons à Ch. Richet, consiste à faire des expériences de longue durée, mais en employant une substance antiputride pour éviter les phénomènes de décomposition. La seconde, que nous avons empruntée à Lépine (*C. R.*, 1895, et *Archives de Méd. expér.*, 1895), consiste à faire des expériences de courte durée avec toutes les précautions aseptiques possibles. C'est ce dernier procédé qui a permis à Lépine de déterminer le pouvoir glycolytique du pancréas et de la salive. Voici nos expériences :

Expérience I. — On sacrifie un chien de taille moyenne. Une canule introduite dans la carotide laisse écouler le sang au dehors; lorsque l'hémorragie cesse, on procède au lavage des organes par la circulation artificielle d'une solution de sel marin à 7 p. 100. A cet effet, on introduit une canule dans l'aorte thoracique, et on fait passer un courant de solution physiologique sous pression; le liquide traverse tout le système circulatoire et ressort par une veine périphérique qu'on ouvre avec un scalpel. On fait ainsi passer 40 litres de liquide.

Lorsque l'eau qui s'écoule au dehors est devenue complètement incolore, on arrête le courant.

On enlève 750 grammes de tissu musculaire aux membres posté-

rieurs de l'animal. Les muscles sont finement broyés avec une certaine quantité d'eau. On sépare par expression dans un linge les fibres musculaires d'avec l'extrait.

Il reste 600 grammes de fibres et 4 cent. cubes d'extrait. On fait des fibres quatre parties égales, dont chacune est introduite dans un ballon en verre ; on prépare une solution de glycose contenant 75 centigrammes de glycose pour 200 cent. cubes; on ajoute à chaque ballon 200 cent. cubes de cette solution. Quant aux 400 cent. cubes d'extrait musculaire, ils sont mélangés avec leur volume d'eau contenant 3 grammes de glycose; le tout est divisé en quatre parties égales, et chacune est introduite dans un ballon. A chacun de ces huit ballons on ajoute 5 p. 100 de fluorure de sodium. Chaque ballon contient donc 75 centigrammes de glycose.

Deux ballons (un avec fibres, l'autre avec extrait) sont mis dans la glace.

Deux ballons sont immédiatement bouillis à l'autoclave.

A deux ballons on ajoute un peu d'éther.

Deux ballons sont laissés intacts.

Tous sont bouchés avec des tampons d'ouate.

Les ballons des trois dernières catégories sont portés à l'étuve (38°), où ils séjournent pendant vingt-quatre heures. Les deux premiers ballons sont plongés dans la glace fondante pendant le même temps.

Au bout de vingt-quatre heures on fait bouillir le contenu de ces huit ballons avec un excès de sulfate de soude ; on filtre, on réduit la quantité de liquide de chaque ballon à 500 cent. cubes et on procède au dosage du sucre. Nous nous sommes servi pour le dosage de la liqueur de Fehling ferrocyanurée (2 gr. de ferrocyanure de potassium pour 100 gr. de liqueur de Fehling), exactement titrée à 0,05 de glycose pour 10 cent. cubes de réactif.

Si le ferment glycolytique existait dans le muscle, nous devrions trouver une diminution de glycose dans le ballon porté directement à l'étuve sans avoir été bouilli et sans éther, les ferments solubles étant surtout actifs à 38°, tandis que, dans le ballon bouilli immédiatement, de même que dans celui contenant de l'éther et dans celui mis dans la glace, la quantité de sucre devait rester la même (les ferments solubles perdant leurs propriétés à des températures voisines de 100° et de 0° et l'éther arrêtant leur action). Voici les résultats obtenus : la quantité de glycose est restée sensiblement la même dans chaque ballon (variations négligeables).

Fibres musculaires.		Extrait musculaire.	
Glace	0,7432	Glace.	0,7421
Autoclave	0,7451	Autoclave.	0,75
Éther.	0,7392	Éther.	0,7495
Sans Éther.	0,7463	Sans éther	0,7482

Expérience II. — Les muscles sont préparés comme dans l'expérience précédente. On ne se sert que de l'extrait musculaire obtenu par expres-

sion de 800 grammes de fibres. On obtient 400 cent. cubes d'extrait; cette quantité est mélangée avec son volume d'eau contenant en solution 5 grammes de glycose. Ces 800 grammes de liquides sont divisés en quatre parties égales. Dans chaque ballon se trouve donc 1gr,25 de glycose. On ajoute 5 p. 1000 de fluorure de sodium.

Premier ballon, bouilli immédiatement à l'autoclave (120°).

Les trois autres sont portés à l'étuve (38°) ; le premier y séjourne une heure et demie ; le second vingt-deux heures ; le troisième soixante-six heures.

Le dosage donne les résultats suivants :

Autoclave, 1235 grammes de glycose.
Étuve une heure et demie, 1,23
Étuve vingt-deux heures, 1,20 }
Étuve soixante-six heures, 1.96 } moyenne 1,23.

Ici encore, les différences des chiffres étant insignifiantes, on peut conclure que les quantités de glycose n'ont pas varié.

Expérience III (2e procédé). — Un chien est lavé avec 50 litres de solution physiologique.

On emploie toutes les précautions aseptiques ; les ballons ont été aseptisés à l'autoclave, les muscles sont broyés aseptiquement. On n'emploie que deux ballons ; on introduit dans chacun d'eux 50 grammes de muscles avec 100 cent. cubes d'extrait musculaire. Le premier ballon est immédiatement bouilli, le second non bouilli, tous deux portés à l'étuve, où on laisse macérer les muscles pendant deux heures. Au bout de ce temps on ajoute à chaque ballon 50 centigrammes de glycose dissous dans 20 cent. cubes d'eau, et on les remet à l'étuve encore pendant une heure (les ferments solubles agissant très rapidement). On fait immédiatement bouillir avec du sulfate de soude, on filtre, et on procède au dosage.

On retrouve dans les deux ballons 50 centigrammes de glycose à peu de chose près.

Conclusions.

Ayant fait près de trois cents dosages, nous avons presque constamment obtenu le même résultat, ce qui nous permet de conclure que, dans les conditions de nos expériences, le *pouvoir glycolytique du muscle (privé de sang) s'est montré nul.*

Ce résultat, intéressant à un point de vue général, n'est cependant nullement en contradiction avec les phénomènes de glycolyse pouvant se passer dans le muscle normal, rece-

vant du sang au moyen de la circulation, et peut-être même avec des phénomènes de même ordre pouvant s'accomplir dans un muscle détaché du corps, mais contenant du sang dans ses capillaires, les ferments solubles paraissant agir à des doses extrêmement faibles.

IV

Action de quelques substances de la désassimilation sur la fatigue du muscle.

Bien des considérations sembleraient prouver que la fatigue n'est pas due à l'inanition. Il est d'observation vulgaire qu'après une grande fatigue, c'est avant tout le repos que nous recherchons, la prise des aliments n'intervenant qu'en second lieu. Le *temps* est nécessaire pour que la réparation puisse s'effectuer. Sans nier le rôle important de l'inanition, il faut admettre qu'un autre facteur, de premier ordre, sinon prépondérant, intervient dans les phénomènes de la fatigue. Nous avons vu plus haut qu'une patte de grenouille fatiguée jusqu'à épuisement complet par des excitations électriques, pouvait être rendue capable d'une nouvelle série de contractions par un simple lavage, c'est-à-dire par le passage d'eau salée par l'artère principale du membre. Il semblerait donc que, dans ce cas, l'eau salée agirait en entraînant au dehors les substances toxiques produites pendant le travail du muscle. Une autre expérience est encore plus démonstrative : Ranke fit l'injection de l'extrait aqueux d'un muscle qui avait travaillé dans un muscle frais et vit diminuer son aptitude au travail. De même, Mosso trouva que le sang d'un animal fatigué est toxique ; injecté à un autre animal, il produit les phénomènes de la fatigue. Dans ces expériences, Mosso s'était servi d'un chien fatigué jusqu'à épuisement dans une roue tournante.

D'après Mosso, la fatigue est généralement précédée d'une période d'excitation ; or presque toutes les substances toxiques qui paralysent les élément nerveux et les fibres musculaires commencent d'abord par les exciter. De même, après la mort, la diminution de contractilité est précédée d'une période d'augmentation. Il y a donc une certaine analogie entre l'action des poisons et celle des produits de la fatigue.

Ces substances sont-elles les mêmes que celles produites normalement par l'organisme, ou sont-elles différentes? Dans le premier cas, on pourrait supposer que, dans les conditions de la vie ordinaire elles sont brûlées au moyen de l'oxygène du sang, détruites dans le foie et dans d'autres glandes de l'organisme et éliminées par le rein, tandis que pendant la fatigue elles se trouvent en excès dans l'organisme, souillent le milieu avec lequel elles se trouvent en contact et agissent d'une manière paralysante sur les éléments contractiles.

Mais il se peut que les produits de la fatigue diffèrent, non seulement au point de vue quantitatif mais aussi au point de vue qualitatif, de ceux qui sont fabriqués normalement dans l'organisme. Mosso croit que le muscle ne consomme pas dans ses premières contractions les mêmes substances quand il est fatigué ; de même, dans le jeûne, nous consommons le premier jour des matériaux qui sont complètement différents de ceux que nous empruntons à nos tissus dans les derniers jours de l'inanition. Si ce point de vue est exact, les substances de la désassimilation pourraient différer dans les deux cas.

Quoiqu'il en soit, jusqu'à présent on ne sait rien de précis sur ces substances toxiques qui engendrent la fatigue, et il n'est permis que de faire des hypothèses.

Donc, sans rien préjuger sur la nature de ces substances, nous avons cru contribuer à leur détermination en employant la méthode suivante : prenant des grenouilles comme sujets d'expériences parce qu'elles présentent l'avantage de rester

très longtemps excitables après la destruction des centres nerveux, nous leur avons injecté sous la peau diverses substances de la désassimilation, et nous avons étudié leur action sur la courbe de la fatigue. Or, parmi ces substances, les unes se sont montrées paralysantes, ont accéléré la fatigue du muscle, tandis que pour les autres nous avons observé des phénomènes inverses ; augmentation de l'excitabilité et retard de la fatigue. Enfin, certaines d'entre elles ont augmenté sensiblement la résistance à la fatigue, sans donner de contractions plus fortes, tandis que pour les autres il y avait excitation au début de l'action, mais excitation très fugace, et la fatigue est survenue aussitôt que normalement.

On a beaucoup étudié l'action des substances toxiques sur l'organisme, mais dans ce genre de recherches on s'est principalement efforcé à déterminer les doses toxiques mortelles ou amenant des désordres graves dans l'organisme. Ainsi, par exemple, on a trouvé que l'urée, même en quantité très notable, était inoffensive pour l'organisme (Bouchard), mais on s'était placé au point de vue des troubles mortels engendrés par l'urémie. Notre point de vue a été totalement différent. Nous avons employé des quantités peu considérables des substances, en nous rapprochant autant que possible des quantités, qui, normalement, peuvent se rencontrer dans l'organisme, et nous les avons étudiées uniquement quant à leur influence sur la courbe de la fatigue.

Notre raisonnement a été le suivant : en expérimentant un nombre considérable de substances de la désassimilation, et en étudiant leur action sur la fatigue, nous éliminerons forcément de ce cadre celles qui produisent une augmentation de l'excitabilité et un retard dans la fatigue, et parmi les substances paralysantes, nous n'envisagerons que celles qui agissent *à des doses* qui se rapprochent de celles qui se trouvent normalement dans l'organisme. De cette manière, il ne nous restera qu'un nombre très restreint de substances, et celles qui nous paraîtront le plus intéres-

santes seront l'objet d'une étude plus détaillée et plus minutieuse. En voulant mettre notre plan en exécution, nous avons été arrêté par une difficulté. Pour pouvoir étudier l'action d'une substance quelconque sur la courbe de la fatigue, il faudrait posséder la courbe type de la fatigue d'un muscle. Or ceci est impossible, vu les différences individuelles énormes qui existent entre les grenouilles relativement à leur énergie musculaire et dont nous avons déjà parlé dans un autre chapitre.

Pour obvier à cet inconvénient, nous avons dû prendre pour chaque grenouille en particulier deux tracés de la fatigue, un tracé de la fatigue normale pris d'un côté (gastrocnémien gauche, par exemple), puis, après un certain temps de repos, nous injections la substance en question sous la peau du dos et nous prenions le tracé de la fatigue du côté opposé (gastrocnémien droit, par exemple).

Puisque, deux à trois heures après la destruction du système nerveux central de la grenouille, la perte de contractilité est minime, nous l'avons considérée comme quantité négligeable.

Nous avons eu encore une difficulté à surmonter. Nous avons déjà attiré l'attention sur ce fait que les deux pattes postérieures d'une même grenouille ne se comportent pas d'une façon absolument égale à l'égard de la fatigue, généralement c'est le côté droit qui est un peu plus fort. Nous avons recherché si cette différence entre la force des deux pattes n'était pas une constante, dans ce cas on pourrait la calculer facilement.

Le côté droit se fatigue un peu moins vite et donne des contractions un peu plus fortes que le côté gauche : donc les deux courbes de la fatigue (celle du côté droit et celle du côté gauche) ne sont pas parallèles entre elles, mais, prolongées par la pensée, forment un certain angle. Si la différence était une constante, cet angle devrait être toujours le même. Mais l'expérience nous a démontré qu'ici encore les diffé-

rences individuelles étaient très grandes, donc impossibilité absolue d'en déduire une loi quelconque. Cependant, dans ces recherches de précision, la moindre variation dans l'énergie de contraction pourrait facilement induire en erreur. Nous avons donc été obligé de recourir à l'artifice suivant : pour les substances qui nous ont donné une augmentation d'énergie, pour être sûr de nos résultats, nous avons commencé par prendre le tracé normal du côté droit (le plus fort); nous injectons la substance; et ce n'est qu'après avoir obtenu un accroissement de force du côté gauche (normalement le plus faible), que nous avons été en droit de conclure que la sub-

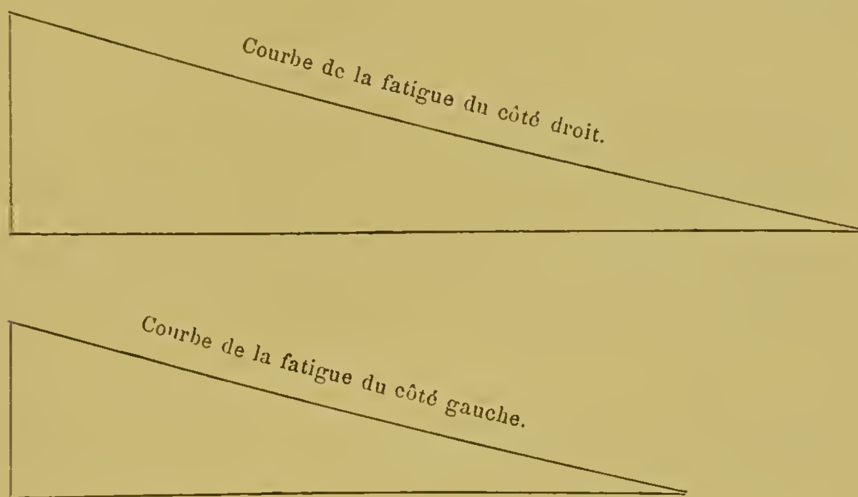


Figure schématique de la courbe de la fatigue du côté gauche et du côté droit.

stance en question produisait un effet excitant réel. Nous avons fait l'inverse pour les substances déprimantes.

Après nous être assuré que l'injection de 1 centimètre cube d'eau distillée ne produisait aucun effet sur une grenouille de taille moyenne, nous avons procédé à nos expériences. Les substances injectées étaient toujours dissoutes dans la même quantité d'eau (un demi ou un centim. cube). Les courants de rupture étaient obtenus grâce à un appareil électromagnétique que nous devons à l'obligeance de P. Langlois.

EXPÉRIENCES AVEC L'URÉE

Expérience I. — On détruit le cerveau et la moelle à une grenouille de 20 grammes. Après une demi-heure de repos, on excite le gastro-cnémien gauche avec deux piles Grenet actionnant un chariot de Gaiffe. Poids en charge, 20 grammes. Une excitation toutes les trois secondes. Épuisement au bout de douze minutes. On laisse reposer quinze minutes, et on injecte 2 centigrammes et demi d'urée dans la peau du dos. Après dix minutes, on excite le côté droit. Les contractions sont sensiblement plus faibles dès le début, et la fatigue est complète au bout de dix minutes.

Expérience II. — Grenouille de 30 grammes. On injecte 1 centigramme d'urée. A cette dose, on observe une légère diminution dans la force musculaire.

Expérience III. — A la dose d'un demi-centigramme, l'urée est inactive pour une grenouille de 38 grammes.

Ces expériences sembleraient prouver uniquement que des doses d'urée extrêmement fortes pour une grenouille exercent une action déprimante, tandis que les doses moyennes ne produisent pas d'effet.

Expériences avec le carbonate d'ammoniaque. — Grenouille de 15 grammes; deux piles Lalande; distance des bobines, 10c.; poids en charge, 30 grammes; vingt excitations à la minute. On procède comme précédemment. Premier tracé normal du côté droit; fatigue survenue au bout de douze minutes. On injecte 2cg,5 de carbonate d'ammoniaque. Le tracé du côté gauche obtenu après l'injection est doublé comme hauteur et comme longueur.

Expériences avec le carbonate de soude. — Le carbonate de soude à la dose de 5 centigrammes pour une grenouille de 23 grammes produit une légère augmentation d'excitabilité. Le tracé obtenu après l'injection n'est pas plus long que le tracé obtenu avant, mais les contractions de son premier tiers sont sensiblement plus hautes, et la courbe de la fatigue, au lieu d'être une ligne droite, se présente sous l'aspect d'une ligne très convexe.

EXPÉRIENCES AVEC LE CARBONATE DE POTASSE

Expérience I. — Grenouille de 20 grammes. Poids en charge, 15 grammes; vingt excitations à la minute. Distance des bobines, 15c. Deux éléments Lalande. Premier tracé du côté droit, la fatigue survient au bout de sept minutes. On injecte 2cg,5 de carbonate de potasse. Second tracé du côté gauche, obtenu après l'injection. L'excitabilité est notablement augmentée; les contractions dès le début sont beaucoup plus hautes et se maintiennent longtemps à un niveau élevé; la fatigue survient au bout de quinze minutes.

Expérience II. — On injecte 5 centigrammes de carbonate de potasse à une grenouille de 25 grammes. L'augmentation d'excitabilité est encore plus accusée que dans l'expérience précédente; la longueur du tracé est deux fois plus longue que normalement, et les contractions trois fois plus hautes.

Expérience III. — On injecte 7cg,5 de carbonate de potasse à une grenouille de 25 grammes. L'effet est presque égal à celui que produisent 2cg,5, c'est-à-dire que la hauteur des contractions est devenue double de ce qu'elle était précédemment, mais ne se maintient pas longtemps à ce niveau, et la fatigue arrive tout aussi vite que celle du côté opposé.

Expérience IV. — On injecte 10 centigrammes de carbonate de potasse à une grenouille de 29 grammes. Premier tracé, obtenu par l'excitation du gastrocnémien gauche pendant vingt-cinq minutes. Quant au second tracé, la paralysie est presque complète, le muscle se contracte pendant cinq minutes et donne des contractions très faibles dès le début.

Ainsi le carbonate de potasse n'agit d'une manière paralysante qu'à des doses énormes de 10 centigrammes (ou un peu au-dessous) pour une grenouille de 20 à 25 grammes.

EXPÉRIENCES AVEC LA NEURINE

Expérience I. — Grenouille de 25 grammes. Deux piles Grenet. Chariot de Gaiffe, intensité maximum. Une excitation toutes les trois secondes. Premier tracé (côté gauche) obtenu en excitant le gastrocnémien pendant trente minutes. On injecte 2 milligrammes de neurine. Second tracé obtenu après l'injection. On voit nettement la diminution de l'excitabilité et la fatigue survenant au bout de vingt minutes.

Expérience II. — Avec 1 milligramme de neurine, on obtient un résultat presque égal à celui obtenu avec 2 milligrammes.

Expérience III. — La neurine nous ayant paru particulièrement intéressante, nous avons tâché de déterminer à quoi tenait la paralysie obtenue; était-elle due à une action sur le système nerveux ou bien à une action sur la fibre musculaire même. A cet effet, nous *neurinisons* une grenouille d'après le procédé de Cl. Bernard pour le curare. On détruit le cerveau d'une grenouille de 20 grammes en laissant la moelle intacte. On lie la patte droite au-dessous du nerf sciatique. On injecte 2 milligrammes de neurine sous la peau du dos. On découvre les nerfs sciatiques des deux côtés. On excite les nerfs avec des courants induits à des intervalles éloignés pour ne pas produire de fatigue. Vingt minutes après l'injection, légère parésie du côté non lié.

Vingt-deux minutes après, la parésie de la patte non liée s'accentue.

Trente minutes après, la patte non liée ne répond presque plus (excitation du nerf).

Quarante minutes après, l'excitation du nerf de la patte non liée ne donne plus de contraction. L'excitation directe du muscle donne encore quelques contractions fibrillaires, mais pas de mouvements en masse de la patte. La patte liée commence à se parésier légèrement.

Cinquante minutes après, pas de changement notable.

La patte non liée réagit encore faiblement lorsqu'on excite directement les muscles. L'excitation du nerf est complètement inefficace une heure après, la patte non liée est totalement inexcitable (excitée directement ou indirectement). La patte liée, excitée par l'intermédiaire du nerf, donne des contractions beaucoup plus faibles que celles du début.

1 h. 20 m. Le nerf du côté lié n'est plus excitable, mais le muscle l'est directement.

1 h. 30 m. Mêmes phénomènes. L'excitabilité directe du muscle est conservée. Le cœur bat encore.

Expérience IV. — La neurine à la dose de 4 milligrammes est mortelle pour une grenouille de 30 grammes.

La mort survient au bout d'une heure.

La perte d'excitabilité parcourt les mêmes phases que dans l'expérience précédente.

Il semblerait résulter de ces expériences que la neurine n'agit que très faiblement sur l'irritabilité de la fibre musculaire.

Expériences avec le sérum du sang. — L'action du sérum ne devrait pas trouver sa place dans ce chapitre; mais nous ne pouvons nous empêcher d'en dire quelques mots à cause des résultats très nets obtenus. Le sérum de chien injecté à une grenouille exerce une action très excitante, la contractilité est très notablement accrue.

Expérience I. — Le côté droit est excité avant l'injection pendant dix minutes.

On injecte $0^{cm^3},5$ de sérum de chien (grenouille de 18 grammes). Les contractions obtenues après l'injection (côté gauche) sont deux fois plus élevées que précédemment, mais cette action est fugace, la fatigue n'est pas retardée.

Expérience II. — Dans les mêmes conditions, on injecte 1 centimètre cube de sérum. L'effet est encore bien plus saisissant. Le tracé après l'injection est doublé comme hauteur et comme longueur, la courbe de la fatigue présente une ligne légèrement convexe.

Conclusions.

1. La courbe de la fatigue d'un muscle de grenouille est une ligne droite pour des excitations électriques de forte, moyenne et faible intensités.

2. La courbe de la fatigue est également une ligne droite pour un muscle privé de circulation.

3. La réparation de la fatigue musculaire se fait même en l'absence de circulation (à l'air).

4. La réparation de la fatigue d'un muscle anémié n'a pas lieu dans un milieu privé d'oxygène (eau bouillie ou hydrogène).

5. Cette réparation, ne s'effectuant pas dans l'hydrogène, a lieu lorsqu'on introduit de l'oxygène sous la cloche; elle est due par conséquent à la respiration élémentaire du muscle.

6. Un muscle privé de sang et broyé avec de l'eau ne possède pas de pouvoir glycolytique.

7. Parmi quatre substances de désassimilation, injectées expérimentalement à la grenouille pour étudier leur action sur la courbe de la fatigue, il n'y a que la *neurine* qui ait produit un effet déprimant à une dose peu élevée (1 milligramme). L'urée n'exerce une action déprimante qu'à la dose de 1 centigramme; le carbonate de potasse, à la dose de 10 centigrammes; tandis que le carbonate de soude et le carbonate d'ammoniaque ont exercé une action franchement excitante.

LXXI

ACTION DES SELS MÉTALLIQUES SUR LA FERMENTATION LACTIQUE

Par M. Allyre Chassevant.

CHAPITRE PREMIER

Historique.

Spallanzani avait fait remarquer, au XVIIIe siècle, que de faibles doses de sel marin accéléraient la putréfaction, expérience qui, *a priori*, semble en contradiction avec l'idée qu'on pouvait se faire de l'action des substances antiseptiques, mais on ne s'était pas occupé de cette remarque.

Il faut aller jusqu'en 1875 pour retrouver une observation analogue de Popoff dans un travail qu'il avait entrepris sur la fermentation productrice du gaz des marais [1]. Il

1. Popoff. Sur la fermentation produisant le gaz des marais. *A. g. P.*, 1875.

remarqua que de petites quantités de strychnine accéléraient la fermentation en augmentant la production de ce gaz.

Vers la même époque Fleck [1] signale l'accélération de la fermentation alcoolique sous l'influence de faibles quantités d'acide salicylique ou d'acide phénique.

En 1882, Ch. Richet [2], dans un travail sur l'action physiologique des métaux alcalins où il étudie l'action de ces métaux sur l'activité du ferment lactique, fait l'observation suivante :

« Il est à remarquer que les doses de 10 grammes et de 15 grammes de sel par litre, au lieu de ralentir la formation d'acide lactique, l'accélèrent dans une proportion assez notable.

« Le chlorure de lithium lui-même, qui est cependant doué de propriétés toxiques si puissantes vis-à-vis du ferment lactique, est capable, à de très petites doses, de stimuler la fermentation. »

Vers la même époque, Djanin [3] constate que de petites doses de trichlorophénol accélèrent la fermentation alcoolique ainsi que la transformation de l'urée.

Thumas [4], en 1883, signale, dans une étude sur le bromhydrate de quinine, que de faibles quantités de quinine accélérèrent la fermentation alcoolique.

Hoffmann [5] fait la même observation au sujet de l'acide formique.

Gottbrecht signale ce fait au sujet du tartrate de thalline.

Schultz [6], en expérimentant avec de petites doses

1. Fleck. *Essai de comparaison des acides benzoïque, phénylique et cinnamique* (Munster, 1875).
2. Ch. Richet, *A. d. P.* (X, 1882).
3. Djanin. *Sur le trichlorophénol.* Diss. St-Pétersbourg (en russe), d'après Biernacki, *A. g. P.*, 1891, XLIX, 112.
4. Thumas. *Essai sur la pharmacologie du bromhydrate de quinine*, 1883, St-Pétersbourg (en russe), d'après Biernacki, *loc. cit.*
5. Cité d'après Schultz. *Virchow's Archiv*, CVIII (1887).
6. Schultz. Sur la levure, *A. g. P.*, 1888, XIII.

d'iode, de brome, de sublimé, de salicylate de soude et d'acide formique, arrive aux mêmes conclusions.

En 1891, Biernacki étudie dans un travail d'ensemble la propriété qu'ont les antiseptiques d'augmenter la fermentation alcoolique et le rapport de cette propriété avec la constitution chimique et la quantité des ferments.

Il détermine la dose pour laquelle on observe le maximum d'accélération de la fermentation pour les corps suivants :

Sublimé, permanganate de potasse, sulfate de cuivre, brome, thymol, acide benzoïque, acide salicylique, quinine, phénol, acide sulfurique, résorcine, pyrogallol, acide borique, hydrate de chloral.

Il conclut de la façon suivante :

1° Tout milieu antiseptique, en quantité convenable, mais à faible dose, a la propriété de favoriser et d'accélérer la fermentation alcoolique.

2° Plus la substance a une forte puissance antiseptique, plus elle est capable d'accélérer la fermentation.

3° L'accélération de la fermentation (fermentation alcoolique et putréfaction) peut exister dans un milieu concentré, malgré une forte dose d'antiseptique, lorsqu'il y a une grande quantité de ferment, et que, par conséquent, il ne se trouve plus, pour chaque individu, qu'une faible quantité de poison.

4° Les corps organiques semblent être plus capables d'accélérer la fermentation que les corps inorganiques.

La limite qui empêche la fermentation est plus grande pour ces derniers, quoiqu'ils soient aussi antiseptiques que les premiers.

5° Plus un corps organique contient de carbone, plus il est antiseptique.

En 1892, Ch. Richet [1], dans une note à l'Académie

1. Ch. Richet, C. R., 1892, t. CXIV, 1494.

des sciences sur l'action de quelques sels métalliques sur la fermentation lactique, distingue quatre doses qui, dans l'ordre croissant, sont :

1° Une dose indifférente.

2° Une dose accélérante.

3° Une dose ralentissante.

4° Une dose empêchante.

Il pense que l'effet toxique du poison porte moins sur l'activité chimique propre du ferment que sur sa pullulation.

En dehors des travaux que je viens de citer, les nombreux auteurs qui se sont occupés de l'action des diverses substances sur les micro-organismes n'ont cherché à déterminer que la quantité minimum capable de les tuer, dose antiseptique.

Certains d'entre eux ont cependant observé que, lorsqu'on diminuait la proportion de la substance expérimentée, la vitalité des microbes n'était que ralentie et qu'on arrivait ainsi à trouver une dose à laquelle la fermentation se produisait avec la même activité que dans un milieu non additionné d'antiseptique. Ils appelèrent cette dose : dose inactive, et supposaient que la substance examinée, employée en moindre quantité, n'avait aucune action.

CHAPITRE II

Méthode employée.

Charles Richet, dans sa note à l'Académie des sciences, distingue quatre doses remarquables dans l'action d'un sel sur la fermentation lactique :

Une dose inactive,

Une dose accélérante,

Une dose ralentissante,

une dose toxique.

Cette accélération, ce ralentissement dans l'action chimique et cette mort des ferments ne sont que des cas particuliers des variations de la vitalité d'un organisme soumis à l'action d'une substance nuisible.

(*Sed natura non facit saltus.*)

On peut supposer que, si l'on augmentait progressivement la quantité de la substance dont on veut étudier l'action sur un organisme donné, on aurait une succession de phénomènes dont l'ensemble constituerait une courbe que l'on pourrait construire graphiquement. Courbe qui représenterait les variations successives de la vitalité de cet organisme.

L'étude de cette courbe m'a semblé intéressante.

Pour pouvoir résoudre ce problème, il faut s'adresser à un ensemble de phénomènes simples dont on puisse à volonté ne faire varier qu'une inconnue.

Tous les êtres vivants sont soumis aux mêmes lois. Mais, chez les êtres supérieurs, la complexité des systèmes qui les composent fait qu'une action unique détermine un ensemble de réactions diverses dont il est difficile, et même le plus souvent impossible, de dégager la réaction directe à cette action parmi les autres phénomènes occasionnels.

Il nous a paru que les êtres monocellulaires, par la simplicité de leur structure et par le petit nombre de fonctions qu'ils possèdent, pouvaient se prêter plus facilement à l'étude de cette courbe de vitalité, et parmi ces êtres les ferments figurés.

La vie de ces ferments se manifeste par deux fonctions, la fonction de reproduction et la fonction chimique.

Or l'activité de la fonction chimique d'une colonie de ces êtres dépend du nombre et de la vitalité des individus. Le nombre d'individus est fonction de l'activité de la reproduction; or l'activité de la reproduction est fonction de la vitalité de l'être. On peut considérer qu'à toute variation

dans l'activité de la fonction chimique correspond une variation proportionnelle de la vitalité du ferment.

Après avoir étudié la fonction chimique de ce ferment placé dans un milieu toujours identique, si nous ne faisons varier la composition de ce milieu que par l'addition de doses croissantes de la substance dont nous cherchons à déterminer l'action sur la vitalité du ferment; la variation de la fonction chimique nous représentera les variations de la vitalité du ferment, si nous avons soin d'opérer comparativement et de nous mettre toujours dans les mêmes conditions de milieu, de température, et d'âge du ferment.

Nous pourrons représenter les résultats de nos expériences d'une façon simple, par la méthode graphique et nous obtiendrons ainsi une courbe qui représentera l'action de la substance considérée sur la vitalité de l'organisme étudié.

En portant sur la ligne des x la dose croissante de la substance expérimentée et sur la ligne des y le résultat de l'activité de l'action chimique, nous aurons une courbe qui représentera la variation de la vitalité.

Pour faire une étude complète de ces courbes, il faut examiner successivement l'action de tous les corps qui existent dans la nature et construire pour chacun d'eux la courbe de vitalité qui leur correspond.

Une étude entreprise ainsi sans ordre ne serait d'aucune utilité.

Pour déterminer les premières courbes et tâcher d'en dégager une loi générale, il faut s'adresser à des composés faciles à obtenir purs et n'ayant aucune action spéciale sur le ferment. On sait que les milieux acides nuisent au développement du ferment en tant qu'acide, et que les milieux alcalins favorisent au contraire sa vitalité en dehors de toute action propre du métal qui entre dans leur composition. Avec les substances organiques, il peut y avoir des réactions secondaires, dont on doit tenir compte dans les résultats.

Ces considérations m'ont engagé à commencer par étudier l'action des sels minéraux.

Ch. Richet a déterminé d'une façon générale la toxicité des différents métaux. Il a fait une classification de cette toxicité, et il répartit ces corps en trois classes, suivant qu'ils sont toxiques par :

1/10 de molécule
1/1000 de molécule
1/10000 de molécule.

M'inspirant de ces travaux, j'ai choisi dans chacune de ces classes un ou plusieurs métaux dont j'ai étudié la courbe.

CHAPITRE III

Choix du ferment et technique opératoire.

Pour entreprendre cette étude il faut choisir un ferment dont la fonction chimique donne naissance à un produit bien défini et facile à doser.

La fermentation alcoolique et la fermentation lactique semblent convenir parfaitement.

Biernacki, dans le travail qu'il a entrepris pour rechercher la dose accélératrice maximum de divers antiseptiques, s'est adressé à la fermentatation alcoolique. Il mesurait les volumes d'acide carbonique dégagé, pendant un même laps de temps, par la fermentation d'une solution de glucose à 5 p. 100, additionnée de son volume, soit d'eau distillée, soit d'une solution titrée de la substance qu'il voulait expérimenter, soumis à l'influence de $0^{gr},2$ levure de bière fraîchement essorée.

Pour pouvoir comparer ces résultats, il ramenait les vo-

lumes des dégagements gazeux observés à la température de 0° et à la pression de 760 millimètres par la correction suivante :

$$V = \frac{V' \quad (H - F)}{760 \ (1 + 0{,}0035 \ T)},$$

V' étant le volume observé.

H la pression atmosphérique au moment de l'expérience,

F la tension de la vapeur d'eau,

T la température au moment de l'observation.

Il se contentait de noter la dose pour laquelle il observait le plus grand dégagement gazeux, sans tenir compte de la valeur absolue de ces dégagements.

Dans des expériences comparatives faites avec la même levure dans un milieu qui ne contenait que du glucose, Biernacki a eu des différences entre les volumes *minima* et *maxima* d'acide carbonique dégagé variant : de $0^{cc},8$ à 1 centimètre cube pour un dégagement moyen de $2^{cc},7$ à $3^{cc},5$, de $0^{cc},6$ à $0^{cc},8$ pour un dégagement moyen de $2^{cc},2$ à $2^{cc},7$, de $0^{cc},8$ pour un dégagement moyen de $7^{cc},3$ à $8^{cc},1$, soit des différences de 10,37 p. 100 dans les résultats.

De plus, le temps matériel nécessaire pour effectuer une mesure exacte d'un volume gazeux, les causes d'erreurs multiples qu'il n'est possible d'éviter qu'au prix de manipulations longues et minutieuses, ne permettent pas de multiplier suffisamment les expériences pour obtenir des moyennes, qui, en diminuant les écarts des résultats, permettent d'atteindre la limite du phénomène.

Ch. Richet s'est servi dans ses expériences du ferment lactique.

La fermentation lactique a sur la fermentation alcoolique l'avantage de produire un acide stable facile à doser par simple acidimétrie, au lieu d'un gaz difficile à recueillir et à mesurer.

L'exactitude, la facilité et la rapidité du dosage acidi-

métrique permettent de multiplier autant qu'il peut être nécessaire le nombre des expériences et d'effectuer simultanément 100 à 200 essais.

La fermentation lactique présente, comme le ferment alcoolique, des différences dans son action. Lorsqu'on s'adresse à un phénomène vital, on ne peut jamais être certain d'obtenir toujours des résultats identiques; tout phénomène biologique est soumis aux différences individuelles que tout être vivant présente. Aussi, dans toute recherche biologique, physiologique ou bactériologique, devons-nous multiplier autant que possible les expériences, les accumuler en se mettant toujours dans des conditions aussi identiques que possible, ce qui permet d'obtenir une moyenne qui tend à se rapprocher de la valeur limite du phénomène examiné.

Les plus grands écarts entre les valeurs maxima et minima d'acidité observés n'ont jamais dépassé 1,6 à 16 p. 100.

Tous ces motifs m'ont fait préférer la fermentation lactique à la fermentation alcoolique, pour étudier la courbe de vitalité.

Le ferment lactique pur a été obtenu en séparant par culture en série dans du petit-lait stérilisé et par isolement sur agar-agar des ferments développés spontanément dans du lait abandonné pendant 12 heures dans une étuve chauffée à 37°.

Examiné au microscope, ce ferment se présentait sous l'aspect des cellules groupées en chaînettes, semblable à celui décrit par M. Duclaux.

Dans toutes nos expériences, nous ensemencions nos ballons avec un ferment rajeuni provenant d'une culture faite dans du petit-lait, et datant de 24 heures.

Nous avons pu conserver notre ferment lactique pur et toujours doué de propriétés identiques jusqu'à la fin de nos expériences, en ayant soin de rajeunir fréquemment nos cultures par des réensemencements fréquents.

Je vais maintenant décrire la préparation du petit-lait et les précautions qu'on doit y apporter.

On fait bouillir du lait, dont on sépare la caséine en la coa-

gulant par quelques gouttes d'acide acétique, puis on neutralise avec de la potasse.

On ajoute, avant la neutralisation, quelques gouttes d'une solution alcoolique de phtaléine du phénol qui indique par son virage au rouge le moment où la neutralité est atteinte.

Le ferment lactique n'a aucune action sur la phtaléine du phénol qui vire après la fermentation avec autant de sensibilité qu'auparavant.

La petite proportion de phtaléine du phénol ainsi ajoutée n'a aucune action sur l'activité de la fermentation lactique: des expériences comparatives faites sans phtaléine et avec phtaléine nous ont donné des résultats identiques.

Après neutralisation, on chauffe le petit-lait à 115° à l'autoclave: il se précipite alors des albumines qu'on sépare. Si on n'observe pas ces précautions, on aurait, au moment de la stérilisation, un dépôt de matières albuminoïdes qui pourrait entraîner la substance qu'on veut faire agir, ce qui serait une cause d'erreurs dans les expériences.

On filtre et on conserve le petit-lait pour l'usage dans des ballons bouchés avec de l'ouate, après stérilisation à 118° pendant 15 minutes.

Nous préparons environ 20 litres de petit-lait chaque fois; on a ainsi l'avantage d'avoir un petit-lait homogène pour chaque série d'expériences.

Lorsqu'on stérilise le petit-lait, il est très important de surveiller l'autoclave et de ne pas dépasser 118°, car, en milieu neutre, le lactose se détruit et se caramélise avec la plus grande facilité à 120°.

Pour chaque série d'expériences, on prélève la quantité de petit-lait nécessaire qu'on mélange intimement pour le rendre homogène.

On mêle d'une part parties égales de petit-lait et d'eau distillée, d'autre part on ajoute, à une solution titrée de la substance qu'on examine, la proportion de petit-lait et d'eau

distillée nécessaire pour obtenir une liqueur au titre voulu et contenant 50 p. 100 de petit-lait.

Le petit lait étendu à 50 p. 100 d'eau distillée constitue le milieu normal qui sert de témoin.

Les liqueurs ainsi préparées sont réparties dans des ballons Pasteur par fractions de 50 centimètres cubes, puis stérilisées, comme il a été dit plus haut, à 118°.

On ensemence avec une trace de ferment provenant d'une culture datant de vingt-quatre heures prélevée avec un fil de platine stérilisé.

On met le tout dans une étuve chauffée à 37°.

Au bout d'un temps déterminé, on effectue la neutralisation des liquides avec une solution de baryte titrée.

Dans d'autres séries d'expériences, on ajoute, à 25 centimètres cubes d'une solution titrée stérilisée de la substance à examiner, 25 centimètres cubes de petit-lait qui a fermenté depuis vingt-quatre heures et qu'on vient de neutraliser exactement avec de la lessive de potasse stérilisée. On remet le tout à l'étuve pendant un temps déterminé, puis on dose comme ci-dessus.

On prend toutes les précautions usitées en pareil cas pour éviter l'introduction de germes étrangers.

Nous faisons simultanément une autre expérience dans les mêmes conditions, mais en ajoutant du petit-lait stérilisé neutralisé qui ne contient que 2 à 3 p. 100 de petit-lait fermenté.

On verra plus loin dans quel but nous avons fait cette dernière série d'expériences.

CHAPITRE IV

Action sur la fermentation lactique des sels métalliques toxiques par un dixième de molécule.

I. — ACTION DU MAGNÉSIUM

Le tableau suivant représente les résultats de l'action du chlorure de magnésium sur la fermentation lactique.

Les doses employées sont évaluées en magnésium métallique et représentent la quantité contenue dans un litre de liqueur.

Les expériences ont été faites avec 50 centimètres cubes de liqueur contenant 50 p. 100 de petit-lait.

Les quantités moyennes d'acide lactique formé ont été rapportées au litre.

Dans une dernière colonne, se trouve le rapport entre les quantités moyennes d'acide lactique formé aux diverses concentrations et celle qui s'est formée dans le milieu qui ne contient pas de magnésium, en égalant cette dernière quantité à 100.

Dosages après 24 heures de fermentation.

L'ensemencement a été fait avec une trace de ferment provenant d'une culture pure datant de 24 heures.

QUANTITÉ de magnésium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0114 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Mg^2 = 24$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,000	0,00	V	0,2	1,3	0,374	100
0,1125	0,003125	IV	0,4	4,9	1,41	380
0,225	0,00625	V	0,6	7,5	2,16	580
0,45	0,0125	V	0,6	8	2,30	616
0,90	0,025	V	0,8	9,6	2,76	740
1,20	0,050	V	0,7	9,9	2,85	760
1,80	0,075	V	0,5	10,3	2,96	790
2,40	0,10	III	0,4	8,8	2,53	680
3,60	0,15	V	0,5	1,1	0,316	85
4,80	0,20	V	0,4	1	0,288	77
6, »	0,25	V	0,6	1	0,288	77
7,20	0,3	V	0,0	0	0	0
12 »	0,5	V	0,0	0	0	0

Le magnésium est doué, vis-à-vis de la fermentation lactique, d'un pouvoir accélérant considérable, même aux plus faibles doses :

0gr,1125 par litre, soit 3 millièmes de molécule.

L'accélération maximum de la fermentation s'observe à la dose de 1gr,80 de magnésium par litre, soit 75 millièmes de molécule.

3gr,60 de magnésium par litre, soit 150 millièmes de molécule ralentissent l'action de la fermentation, et 7gr,20, soit 300 millièmes de molécule, ont empêché toute formation d'acide lactique.

Dosages après 48 heures de fermentation.

Les expériences ont été commencées en même temps et les liqueurs ont été ensemencées de la même façon que la précédente.

QUANTITÉ de magnésium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,014 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Mg^2 = 24$.		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,000	0,000	IV	0,7	6,3	1,81	100
0,1125	0,003125	IV	0,3	8,3	2,39	132
0,225	0,00625	III	0,5	8,3	2,39	132
0,45	0,0125	IV	0,8	10	2,88	158
0,90	0,025	IV	0,3	10	2,88	158
1,20	0,05	IV	0,6	10,4	3	164
1,80	0,075	III	0,4	10,4	3	164
2,40	0,10	IV	0,8	10,05	2,90	160
3,60	0,15	III	0,3	10,05	2,90	160
4,80	0,20	IV	0,2	10	2,88	158
6 »	0,25	IV	0,5	8,5	2,45	134
7,20	0,30	IV	0,2	0	0	0
12 »	0,50	IV	0	0	0	0

L'accélération maximum de la fermentation lactique s'observe pour une dose voisine de 1gr,80 de magnésium par litre, soit 75 millièmes de molécule.

Une chute brusque se produit entre les doses de 6 grammes et de 7gr,20 par litre.

A 6 grammes, l'activité de la fermentation est supérieure à celle observée dans le milieu qui ne contient pas de magnésium; à 7gr,20 le ferment n'a pas formé d'acide lactique comme dans l'expérience précédente.

Dosages après 96 heures de fermentation.

Ces expériences, comme les précédentes, ont été mises en train le même jour et dans les mêmes conditions.

QUANTITÉ de magnésium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. $BaO = 0.014\ C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formé pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Mg^2 = 24$.		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,000	0,000	III	0,8	6,8	1,96	100
0,1125	0,003125	IV	0,6	7,5	2,16	111
0,225	0,00625	II	0,8	8,6	2,45	127
0,45	0,0125	IV	0,5	9,1	2,62	134
0,90	0,025		0,7	10,5	3,02	154
1,20	0,05	III	1,6	10,5	3,02	154
1,80	0,075	III	1	10,5	3,02	154
2,40	0,10	III	1	10,7	3,08	157
3,60	0,15	III	0,5	10,7	3,08	157
4,80	0,20	III	1,2	10,7	3,08	157
6 »	0,25	III	1	10,7	3,08	157
7,20	0,3	III	0,8	6,8	1,96	100
12	0,5	III	0,1	0	0	0

A la dose de $0^{gr},90$ de magnésium par litre, soit $0^{mol},025$, l'activité de la fermentation atteint une valeur voisine du maximum et semble rester stationnaire jusqu'à la dose de 6 grammes.

Entre ces doses extrêmes, se trouve la dose de $1^{gr},80$, soit $0^{mol},075$, à laquelle on observait le maximum de l'accélération dans les expériences précédentes.

La fermentation, qui avait été nulle à la dose de $7^{gr},20$ par litre, soit $0^{mol},3$ pendant les quarante-huit premières heures, a repris toute son activité. La quantité d'acide lactique formée

est la même que celle qui s'est produite dans les milieux qui ne contiennent pas de magnésium.

Dosages après 120 heures de fermentation.

QUANTITÉ de magnésium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0g144 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Mg^2 = 24$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0.000	0.000	III	0,2	7,1	2,04	100
0,1125	0,003125	III	0,7	8,5	2,44	118
0,225	0,00625	IV	0,4	8,5	2,44	118
0.45	0,0125	III	0,1	10,9	3,14	152
0,90	0,025	III	0,5	11,2	3,22	156
1,20	0.05	III	1,2	11,2	3,22	156
1,80	0,075	III	1,0	11,2	3,22	156
2,40	0,10	III	0,5	11,8	3,40	164
3,60	0,15	III	0,8	11,8	3,40	164
4,80	0,2	III	0,75	11,37	3,26	158
6 »	0,25	III	1,1	11,37	3,26	158
7,20	0,3	III	0,3	9,4	2,70	130
12	0,5	IV	0,1	0	0	0

Le maximum d'accélération s'observe entre $2^{gr},40$ et $3^{gr},60$ par litre. Soit de $0^{mol},10$ à $0^{mol},15$.

12 grammes de magnésium empêchent toute fermentation. A $7^{gr},20$, l'activité de la fermentation dépasse celle qu'on observe dans le milieu qui ne contient pas de magnésium.

Nous avons cru devoir représenter par le graphique ci-dessous les résultats des expériences exposés dans les tableaux ci-dessus, de manière à réunir sous les yeux, d'une façon facile à comparer, les courbes qui représentent l'activité de la fonc-

tion chimique du ferment lactique soumis à l'action de doses croissantes de magnésium.

Chacune de ces courbes correspond respectivement à vingt-quatre heures, quarante-huit heures, quatre-vingt-seize heures, cent vingt heures de fermentation.

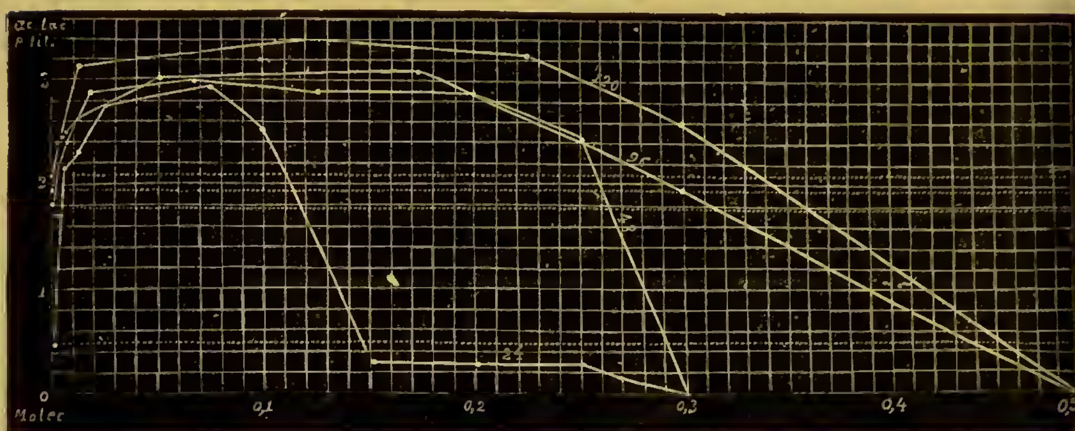


Fig. 23.

Les doses de magnésium, évaluées en molécules

$$Mg^2 = 24 \text{ par litre}$$

sont portées sur la ligne des x.

Les quantités d'acide lactique formées sont portées sur la ligne des y.

Il est remarquable que l'augmentation de la quantité d'acide formée n'est pas proportionnelle au temps.

Dans le milieu qui ne contient pas de magnésium, les quantités d'acide lactique sont, en moyenne :

0gr,374	au bout de	24	heures.
0gr,81	—	48	—
1gr,96	—	96	—
2gr,04	—	120	—

Lorsqu'on examine les quantités d'acide lactique formées dans les ballons où se trouve du magnésium, on constate que ces accroissements ne sont pas réguliers. Avec les faibles

doses il semble que la vitalité du ferment a été stimulée dès le début de la fermentation, pendant les vingt-quatre premières heures.

A la dose de $0^{mol},05$ par exemple, il y avait :

$2^{gr},85$	d'acide lactique	formé au bout de	24	heures.
$3^{gr},00$	—	—	48	—
$3^{gr},02$	—	—	96	—
$3^{gr},22$	—	—	120	—

Avec des doses fortes au contraire, la fermentation semble arrêtée pendant les premières heures; puis le ferment, s'étant habitué à son milieu, montre une activité considérable, finit par atteindre la production normale d'acide et même par la dépasser.

A la dose de $0^{mol},3$ par exemple, les quantités d'acide lactique formées sont nulles pendant les quarante-huit premières heures.

Au bout de	96	heures	il y en avait	$1^{gr},96$
—	120	—	—	$2^{gr},70$

quantités légèrement supérieure, à celle qui s'est trouvée formée dans le milieu qui ne contient pas de magnésium.

Le graphique ci-dessous permet de vérifier d'un seul coup d'œil l'exactitude de ces observations.

Nous avons porté sur la ligne des x les temps au bout desquels on a effectué les dosages; sur la ligne des y, la quantité d'acide lactique formée au bout de ces temps, en rejoignant par une courbe les diverses valeurs obtenues par une même dose de magnésium.

Nous avons établi cette courbe pour les doses suivantes :

0^{mol},	de magnésium
$0^{mol},05$	—
$0^{mol},15$	—
$0^{mol},25$	—
$0^{mol},3$	—

Pour les doses de $0^{mol},15$ et $0^{mol},25$, on observe au début un ralentissement dans la formation d'acide lactique ; puis, au bout de vingt-quatre heures, une accélération considérable dans l'activité chimique du ferment, ce qui lui permet d'atteindre et même de dépasser la quantité d'acide lactique formée à la dose de $0^{mol},05$.

Ce graphique fait apparaître ceci encore, que le magnésium donne au ferment une vitalité considérable. La quantité

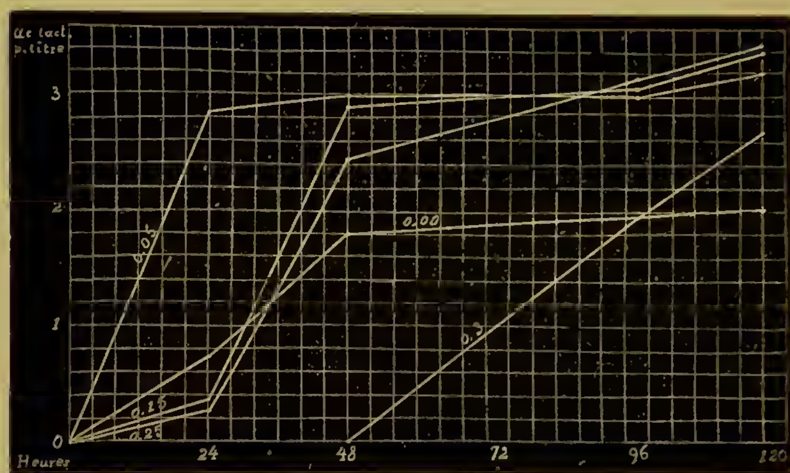


Fig. 21.

d'acide lactique formée est bien supérieure dans les milieux qui contiennent du magnésium.

Si, au lieu de doser l'acidité produite par une fermentation de quelques jours, comme nous l'avons fait dans les expériences ci-dessus, on abandonne ces liqueurs à l'action du ferment lactique pendant plusieurs jours, on trouve la même quantité d'acide lactique dans tous les ballons où la dose de magnésium est inférieure à celle qui est suffisante pour empêcher toute fermentation de se produire.

Ces divers milieux ont atteint le degré d'acidité qui arrête le développement du ferment.

La présence ou l'absence du magnésium n'influe en rien sur cet arrêt de la fermentation.

Le ferment n'acquiert ni une immunité, ni une sensibilité plus grande à l'action nuisible de l'acidité.

Les résultats obtenus dans les expériences que nous venons d'exposer nous ont permis d'établir des rapports entre l'activité du ferment lactique mis en présence de quantités variables de magnésium.

Nous avons pris comme unité dans chaque série d'expériences la quantité d'acide formée dans le milieu qui ne contenait pas de magnésium que nous avons égalée à 100.

Ces rapports représentent l'accélération de la vitalité du ferment.

Tableau des rapports entre les quantités d'acide lactique formées en égalant à 100 la quantité formée dans les milieux qui ne contenaient pas de magnésium.

QUANTITÉ de magnésium métallique contenue dans un litre de liqueur.	24 HEURES	48 HEURES	96 HEURES	120 HEURES
0	100	100	100	100
0,003125	380	132	111	118
0,00625	580	132	127	118
0,0125	616	158	134	152
0,025	740	158	154	156
0,05	760	164	154	156
0,075	790	164	154	156
0,10	680	160	157	164
0,15	85	160	157	164
0,20	77	158	157	158
0,25	77	134	157	158
0,30	0	0	100	130
0,5	0	0	0	0

Si l'on compare ces valeurs entre elles, on remarque que c'est au bout de vingt-quatre heures que l'accélération est de

beaucoup la plus considérable et que cette accélération diminue à mesure que la fermentation est plus ancienne.

Nous venons de voir, par les expériences qui précèdent, que la dose de $0^{mol},3$, soit $7^{gr},20$, de magnésium par litre, empêchait l'action du ferment lactique pendant quarante-huit heures, que la dose de $0^{mol},5$, soit 12 grammes de magnésium par litre, empêchait toute fermentation, lorsqu'on ensemence les liqueurs avec une trace de ferment.

Il nous a paru intéressant de rechercher si la dose qui empêche le ferment de pulluler tue ce ferment lorsqu'il est en pleine activité.

C'est ce qui nous a amené à faire les expériences suivantes, dans lesquelles nous examinerons simultanément et comparativement l'action du magnésium d'une part sur des milieux où se trouvaient de nombreux ferments en pleine activité, et d'autre part dans des liqueurs où il n'y avait qu'une petite quantité de ferment.

Nous avons suivi le mode opératoire décrit dans le chapitre où nous exposons les diverses techniques que nous avons employées.

On trouvera les résultats que nous avons obtenus dans le tableau ci-contre (p. 267).

Nous remarquons que $0^{mol},3$, soit $7^{gr},20$ de magnésium par litre, empêche le ferment lactique de pulluler lorsqu'il se trouve en faibles proportions ; ce que nous avions déjà observé dans les expériences précédentes.

Au contraire, dans les milieux où la fermentation est active, elle continue même à la dose de 12 grammes par litre. On remarquera qu'elle est pourtant ralentie, et que la quantité d'acide lactique formée est inférieure à celle qui s'est produite dans le milieu qui ne contient pas de magnésium, tandis que dans les milieux qui contiennent moins de $0^{mol},3$ soit $7^{gr},20$ de magnésium par litre, la fermentation est accélérée, ainsi que nous le savions déjà par nos expériences précédentes.

QUANTITÉ de MAGNÉSIUM MÉTALLIQUE contenue dans un litre de liqueur		FERMENTS NOMBREUX EN PLEINE ACTIVITÉ					FERMENTS PEU NOMBREUX				
		NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0144 $C^3H^6O^3$		Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT	NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0144 $C^3H^6O^3$		Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Mg^2 — 24$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.				Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,00	0,00	IV	0,8	5,25	1,51	100	IV	0,8	5,4	1,55	100
1,20	0,05	IV	0,1	6,15	1,77	117	IV	0,8	5,75	1,65	106
2,40	0,10	IV	0,3	6,15	1,77	117	IV	0,6	6,0	1,73	112
4,80	0,20	IV	0,4	5,5	1,58	105	IV	0,4	6,4	1,55	100
7,20	0,30	IV	0,7	3,9	1,13	75	IV	0,1	0	0	0
9,60	0,40	IV	0,8	3,35	0,965	64	IV		0	0	0
12	0,50	IV	0,6	3,8	1,09	73	IV		0	0	0

Comme, dans cette série d'expériences, nous n'avions pas encore atteint la dose de magnésium capable d'empêcher la fermentation de continuer dans les milieux où le ferment se trouvait en pleine activité, nous avons recommencé nos essais avec des doses de magnésium plus fortes.

Le tableau ci-dessous résume les résultats que nous avons obtenus :

QUANTITÉ de magnésium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0118 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Mg^2 = 24$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,00	0,00	V	0,4	11,1	2,61	100
12	0,5	V	0,2	7,3	1,72	63,5
14,4	0,6	IV	0,3	5,03	1,19	45,5
16,8	0,7	III	0,6	4,16	0,98	37,5
19,2	0,8	IV	0,2	3,2	0,75	28,5
21,6	0,9	III	0,5	3,2	0,75	28,5
24	1	III	0,3	3,1	0,73	27,9
36	1,5	III	0	0	0	0
48	2	III	0	0	0	0

On voit que l'activité de la fermentation diminue à mesure que la quantité de magnésium augmente et que l'on doit employer la dose vraiment considérable de 36 grammes de magnésium par litre, soit $1^{mol},5$ pour arrêter la fermentation.

Ces expériences nous montrent que, lorsqu'on veut arrêter une fermentation lactique en pleine activité, il faut employer une dose de magnésium, 36 grammes par litre, beaucoup plus considérable que lorsqu'on veut empêcher que cette fermentation ne s'établisse.

Nous remarquons en outre que l'activité de la fermentation lactique, qui est accélérée par l'addition de doses de

magnésium inférieures à $7^{gr},20$ par litre, est ralentie si on ajoute des doses plus fortes.

Comment expliquer ce phénomène ?

Le ferment lactique, comme tout être vivant, est doué de deux fonctions principales ; la fonction de nutrition et la fonction de reproduction.

L'activité de la fermentation dépend, comme je l'ai dit plus haut, de ces deux fonctions.

Il est donc rationnel de penser, et je crois que les expériences que je viens d'exposer le démontrent, que la dose de $7^{gr},20$ de magnésium par litre, soit $0^{mol},3$, empêche la fermentation de s'établir, mais n'empêche pas les ferments adultes de continuer à former de l'acide lactique, résidu de leur nutrition, parce que le magnésium n'agit à cette dose que sur la fonction de reproduction du ferment.

Nous appellerons cette dose : dose antigénétique.

Employé en proportion plus forte, le magnésium agit sur la fonction de nutrition, ralentit son activité, puis l'empêche. Toute fermentation cesse à la dose de 36 grammes de magnésium par litre. Nous appellerons cette dose, qui arrête la fermentation lactique lorsqu'elle est en pleine activité : dose antibiotique.

II. — ACTION DU LITHIUM

Nous allons étudier maintenant l'action du lithium sur la fermentation lactique, comme nous venons de le faire pour le magnésium et en nous plaçant dans les même conditions.

Le lithium appartient au groupe de métaux toxiques par un dixième de molécule.

Dosages après 24 heures de fermentation.

L'ensemencement a été fait avec une trace de ferment provenant d'une culture pure datant de 24 heures.

QUANTITÉ de lithium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 00,055 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Li^2 = 14$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,00	0,00	IV	0,4	4,0	0,4408	100
0,0014	0,0001	III	0,2	4,1	0,451	102
0,0035	0,00025	IV	0,3	4,2	0,4628	104
0,007	0,0005	IV	0,1	4,1	0,451	102
0,014	0,001	IV	0,7	3,5	0,3857	86
0,035	0,0025	IV	0,4	3,5	0,3857	86
0,07	0,005	IV	0,6	3,4	0,3746	84
0,14	0,01	IV	0,0	2,9	0,3195	70
0,7	0,05	IV	0,2	1,1	0,1212	27
1,4	0,01	IV	0,3	1,0	0,1102	25
3,5	0,25	IV	0,2	0	0	0
7	0,5	IV	0	0	8	0

A faible dose, le lithium accélère la fermentation lactique.

L'accélération maximum s'observe à la dose de $0^{gr},0035$, soit $0^{mol},00025$ par litre.

$0^{gr},014$ de lithium, soit $0^{mol},001$, ralentissent l'activité de la fermentation ; et $3^{gr},5$, soit $0^{mol},25$, ont empêché toute formation d'acide lactique.

Dosages après 48 heures de fermentation.

QUANTITÉ de lithium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0055 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Li^2 = 14$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,00	0,00	IV	0,0	5,4	0,595	100
0,0014	0,001	V	0,2	5,3	0,584	98
0,0035	0,00025	III	0,1	5,5	0,6061	102
0,007	0,0005	IV	0,0	5,4	0,595	100
0,014	0,001	IV	0,2	5,35	0,589	99
0,035	0,0025	IV	0,4	5,3	0,584	98
0,07	0,005	IV	0,4	4,4	0,484	81
0,14	0,01	IV	0,0	3,8	0,418	70
0,7	0,05	IV	0,2	1,6	0,1763	29,5
1,4	0,1	IV	0,0	1,1	0,1212	20
3,5	0,25	IV	0	0	0	0
7	0,5	IV	0	0	0	0

On observe une légère accélération pour une dose de $0^{gr},0035$, soit $0^{mol},00055$ de lithium.

$0^{gr},014$, soit $0^{mol},001$, de lithium ralentissent encore l'activité de la fermentation.

$3^{gr},5$, soit $0^{mol},25$, de lithium empêchent encore toute formation d'acide lactique.

Dosages au bout de 96 heures.

QUANTITÉ de lithium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,055 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Li^2 = 14$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,00	0,00	IV	0,0	8,4	0,925	100
0,0014	0,0001	IV	0,2	8,3	0,914	99
0,0035	0,00025	III	0,2	8,5	0,936	101
0,007	0,0005	IV	0,3	8,7	0,958	104
0,014	0,001	IV	0,0	7,6	0,837	91
0,035	0,0025	V	0,4	7,3	0,804	87
0,07	0,005	IV	0,0	7	0,771	83
0,14	0,01	III	0,2	6,3	0,694	75
0,7	0,05	III	0,1	3,6	0,396	43
1,4	0,1	IV	0,5	1,5	0,165	18
3,5	0,25	III	0,4	1,3	0,143	15,5
7	0,5	II	0	3	0	0

Le maximum d'accélération s'observe ici pour la dose de $0^{gr},007$, soit $0^{mol},005$. $0^{gr},014$, soit $0^{mol},001$, ralentissent toujours l'activité de la fermentation.

On observe qu'au bout de 96 heures une certaine quantité d'acide lactique s'est formée dans les milieux qui contiennent $3^{gr},5$, soit $0^{mol},25$ de lithium par litre.

Cette dose avait empêché toute fermentation pendant les 48 premières heures.

7 grammes, soit 0 mol. 5, de lithium empêchent toute fermentation.

Dosages au bout de 120 heures.

QUANTITÉ de lithium métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0055 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Li^2 = 14$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,00	0,00	III	0,4	8,5	0,936	100
0,0014	0.0001	V	0,2	7,7	0,8485	91
0.0035	0,00025	IV	0,1	8,5	0,936	100
0,007	0,0005	III	0,2	8,5	0,936	100
0,014	0,001	V	0,5	7,5	9,826	89
0,035	0,0025	V	0,2	7,4	0,875	87
0,07	0,005	V	0,5	6,9	0,760	81
0,14	0,01	IV	0,3	6,7	0,738	79
0,7	0,05	IV	0,2	4,3	0,473	51
1.4	0,1	V	0,4	2,1	0,234	25
3,5	0,25	V	0,2	1,8	0,198	21
7	0,5	V	0	0	0	0

On n'observe plus aucune accélération.

Le ralentissement observé par la dose de 0,0014, soit 0^{mol},0001, ne doit pas être considéré comme dû à l'action du lithium, mais comme étant le résultat de causes d'erreurs extérieures.

L'activité de la fermentation est toujours ralentie à la dose de 0^{gr},014, soit 0^{mol},001, et diminue à mesure que la quantité de lithium augmente.

7 grammes par litre, soit 0^{mol},5, empêchent toute pullulation du ferment.

Quoique le lithium ralentisse déjà l'activité de la fermentation à la dose de 0^{mol},001, soit 0^{gr},014 par litre, tandis que le magnésium l'accélère encore à la dose de 0^{gr},25, soit 6 grammes par litre, il est remarquable que le lithium, comme

le magnésium, n'empêche la pullulation du ferment lactique qu'à la dose de 0^{mol},5.

Nous représentons par le graphique ci-dessous les résultats des expériences exposées dans les tableaux ci-dessus. Nous avons réuni, comme nous l'avons déjà fait pour le magnésium, les courbes de l'activité de la fonction chimique

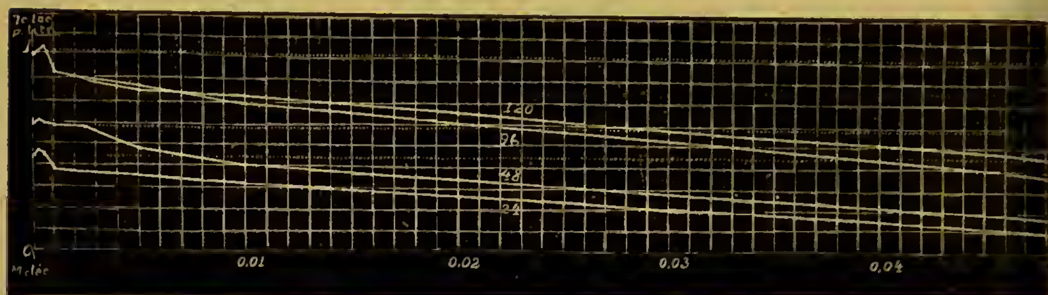


Fig. 25.

du ferment lactique soumis à l'action de doses croissantes de lithium.

Ces courbes représentent respectivement les résultats obtenus au bout de 24, 48, 96, 120 heures de fermentation.

Sur le second graphique, ci-dessous, nous avons tracé des

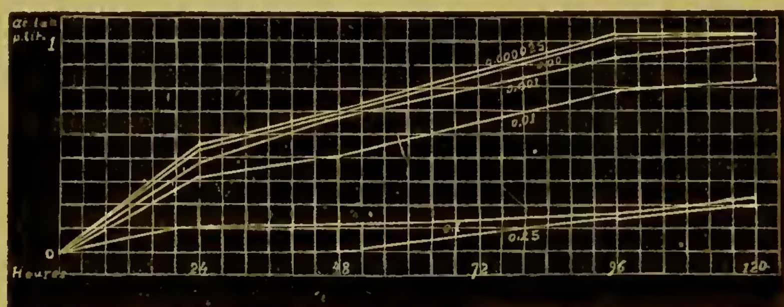


Fig. 26.

courbes qui représentent les quantités d'acide lactique formées dans les milieux contenant 0^{mol},0, 0^{mol},00025, 0^{mol},001, 0^{mol},01, 0^{mol},25 de lithium.

Sur la ligne des x sont portés les temps pendant lesquels

on a laissé la fermentation se faire. Sur la ligne des y, on a porté les quantités d'acide lactique formées au bout de ces temps.

On remarque que le lithium à la dose de $0^{mol},00025$, soit $0^{gr},0035$ accélère légèrement l'activité du ferment et qu'au bout de 120 heures cette accélération disparaît.

Qu'à la dose de $0^{mol},001$, soit 0,014, le lithium ralentit la fermentation.

Ces trois courbes sont sensiblement parallèles à partir des 24 premières heures, ce qui indique que l'accélération de la fermentation dans le premier cas, le retard dans le second, n'ont eu lieu que pendant les 24 premières heures, et que le lithium n'a plus eu d'action ensuite sur l'activité de la fermentation qui s'est comportée comme dans le milieu qui ne contenait pas de métal.

L'action de ralentissement au début est très nette pour la dose de $0^{mol},25$, soit $3^{gr},5$ de lithium par litre, pendant les 48 premières heures, le ferment ne pullule pas, puis la fermentation s'établit comme dans le milieu qui ne contient pas de lithium.

Dans une autre série d'expériences, nous avons déterminé, comme nous l'avions fait pour le magnésium, la dose de lithium qui arrête la fermentation d'un milieu dans lequel se trouvent de nombreux ferments en pleine activité.

Les tableaux (voir page 276) contiennent les résultats que nous avons obtenus.

La fermentation lactique a été arrêtée par une dose de $0^{mol},58$, soit $8^{gr},20$, de lithium par litre dans le milieu qui contenait des ferments nombreux en pleine activité.

Dans cette expérience, nous avions espacé les doses de lithium pensant trouver des résultats analogues à ceux du magnésium.

Devant le résultat obtenu nous avons dû faire une autre série d'expériences diminuant les différences entre les doses successives.

Le tableau (voir page 277) résume les expériences.

QUANTITÉ de LITHIUM MÉTALLIQUE contenue dans un litre de liqueur		FERMENTS NOMBREUX EN PLEINE ACTIVITÉ					FERMENTS PEU NOMBREUX				
en grammes.	en molécules Li² = 14	NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,00118 C³H⁶O³ — Écart entre les valeurs extrêmes.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,00118 C³H⁶O³ — Valeur moyenne.	Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT	NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0118 C³H⁶O³ — Écart entre les valeurs extrêmes.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0118 C³H⁶O³ — Valeur moyenne.	Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
0,0	0,00	VI	0,7	7,8	1,84	100	V	0,4	7,5	1,77	100
0,0164	0,00117	V	0,8	7,12	1,67	91	V	0,5	7,5	1,77	100
0,082	0,0058	V	0,5	6,68	1,57	85,5	V	0,7	6,7	1,58	89
0,164	0,0117	V	0,7	6,1	1,44	78	V	0,5	5	1,18	66
0,82	0,058	V	0,4	3,1	0,73	39,5	V	0,2	1,48	0,349	19,6
1,64	0,117	V	0,2	0,86	0,202	11	V	0,4	1,1	0,259	14
8,20	0,58	V	0,1	0	0	0	V	0,2	0	0	0

QUANTITÉ de LITHIUM MÉTALLIQUE contenue dans un litre de liqueur		FERMENTS NOMBREUX EN PLEINE ACTIVITÉ					FERMENTS PEU NOMBREUX				
en grammes.	en molécules $Li^2 = 14$	NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. $BaO = 0{,}0118\ C^3H^6O^3$ — Écart entre les valeurs extrêmes.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. $BaO = 0{,}0118\ C^3H^6O^3$ — Valeur moyenne.	Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT	NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. $BaO = 0{,}0118\ C^3H^6O^3$ — Écart entre les valeurs extrêmes.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. $BaO = 0{,}0118\ C^3H^6O^3$ — Valeur moyenne.	Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
0,00	0,00	VI	0,7	9,8	2,31	100	V	0,8	10,44	2,44	100
0,0014	0,001	V	0,7	9,9	2,34	101	V	0,2	11,1	2,62	104
0,07	0,005	V	0,8	9,4	2,22	96	V	0,8	7	1,65	68
0,14	0,01	V	0,6	7,1	1,67	72	V	0,8	6,1	1,44	58
0,7	0,05	IV	0,8	6,5	1,53	66	V	0,5	5,76	1,35	55
1,4	0,1	IV	0,9	5,9	1,39	60	IV	0,8	2,5	0,59	24
3,5	0,25	V	0,6	2,36	0,55	23,5	IV	0,4	0	0	0
5,6	0,4	V	0,8	1,5	0,35	15	IV	0,5	0	0	0
7	0,5	V	0,4	0	0	0	IV	0,3	0	0	0

La dose de lithium qui arrête la fermentation dans les milieux qui contiennent des ferments nombreux est plus forte que celle qui suffit à empêcher la fermentation lactique de s'établir; mais la différence entre ces deux doses est beaucoup plus petite que celle qu'on observe pour le magnésium.

La dose antibiotique est de 7 grammes par litre, soit $0^{mol},5$.

La dose antigénétique, de $3^{gr},5$ par litre, soit $0^{mol},25$.

CHAPITRE V

Action sur la fermentation lactique des sels métalliques toxiques par 1/1000 de molécule.

ACTION DU FER

Parmi les métaux appartenant à cette classe, nous avons étudié le fer à l'état de perchlorure de fer pur.

Pour neutraliser l'acidité des liqueurs après fermentation nous avons employé comme précédemment l'eau de baryte, la phtaléine du phénol nous servant d'indicateur.

Les valeurs obtenues sont trop fortes, car, dans ces conditions, le fer est précipité totalement par la baryte, à l'état de sesquioxyde, avant que la phtaléine du phénol ne vire au rouge, ce qui augmente l'acidité apparente de la liqueur. Il convient d'évaluer la quantité de baryte qui se substitue au fer.

Nous avons constaté par des dosages faits avant fermentation que $0^{mol},001$ de fer, soit $0^{gr},0112$, était déplacé par 2 centimètres cubes de l'eau de baryte que nous avons employée.

Nous avons fait, dans les résultats que nous exposons ci-après, les corrections nécessaires.

Dosages après 24 heures de fermentation.

QUANTITÉ de fer métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50cc. 1 cc. BaO = 0,0125 $C^3H^6O^3$			QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Fe^2 = 112$		ÉCART entre les valeurs extrêmes.	VALEUR MOYENNE Brut.	VALEUR MOYENNE Corrigé du fer 001 = 2cc.BaO		
0,00	0,00	XVI	0,5	10,72	10,72	2,68	100
0,00112	0,00001	IX	0,8	10,98	10,98	2,72	102
0,00280	0,000025	V	0,6	10,98	10,98	2,72	102
0,0056	0,00005	IX	0,7	11,03	11,03	2,74	105
0,0084	0,000075	VII	0,8	11,18	11,03	2,74	105
0,0112	0,0001	V	0,4	11,88	11,68	2,80	108
0,0280	0,00025	VII	0,5	11,13	10,63	2,65	99
0,056	0,0005	VIII	0,4	10,52	9,52	2,38	89
0,084	0,00075	VI	0,5	10,52	7,8	1,95	72
0,112	0,001	V	0,8	9,9	7,9	1,97	73
0,224	0,002	VI	0,6	10,3	6,3	1,57	58
0,28	0,0025	V	0,8	11	6	1,50	56
0,336	0,003	VI	0,8	10,1	4,1	1,02	38
0,448	0,004	VI	0,8	7,6	0	0	0
0,56	0,005	VII	0,7	9,8	0	0	0

De faibles doses de fer accélèrent la fermentation.

Le maximun d'accélération s'oberve pour une dose de 0mol.0001, soit 0gr,6112 de fer par litre.

0mol,00025, soit 0gr,0280 ralentissent l'activité de la fermentation.

0mol,004, soit 0gr,448 de fer empêchent toute fermentation.

Si on dose successivement la quantité d'acide formée après plusieurs jours de fermentation comme nous l'avons fait pour le magnésium et pour le lithium, on constate que le fer n'a plus d'action accélératrice sur la fermentation aux doses inférieures à celles qui empêchent cette fermentation de s'établir.

Quantité de fer métallique contenue dans un litre de liqueur — en grammes	Quantité de fer métallique contenue dans un litre de liqueur — en molécules $Fe^2 = 112$	Ferments nombreux en pleine activité — Nombre d'opérations	Ferments nombreux en pleine activité — Nombre de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0125 $C^3H^6O^3$ — Écart entre les valeurs extrêmes.	Ferments nombreux en pleine activité — Nombre… — Valeur moyenne — Brute.	Ferments nombreux en pleine activité — Nombre… — Valeur moyenne — Corrigé du fer 0,001 = 2 cc. BaO	Ferments nombreux en pleine activité — Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	Ferments nombreux en pleine activité — Rapport	Ferments peu nombreux — Nombre d'opérations	Ferments peu nombreux — Nombre de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0125 $C^3H^6O^3$ — Écart entre les valeurs extrêmes.	Ferments peu nombreux — Nombre… — Valeur moyenne — Brute.	Ferments peu nombreux — Nombre… — Valeur moyenne — Corrigé du fer 0,001 = 2 cc. BaO	Ferments peu nombreux — Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	Ferments peu nombreux — Rapport
0	0	IV	0,7	10,5	10,5	2,56	100	V	0,5	9,1	9,1	2,25	100
0,0112	0,0001	III	0,9	12,1	11,9	2,99	112	VI	0,5	9,92	9,72	2,42	108
0,0224	0,0002	IV	0,1	11,5	11,1	2,78	106	III	0,3	9,5	9,1	2,25	100
0,0336	0,0003	III	0,9	11,5	10,9	2,72	104	IV	0,8	8,7	8,1	2,02	89
0,056	0,0005	III	0,8	10,5	10,5	2,52	100	IV	0,1	9,3	8,3	2,07	92
0,084	0,00075	IV	0,7	11,1	9,6	2,40	91	IV	0,7	9,3	7,8	1,95	86
0,112	0,001	IV	0,4	10,2	8,2	2,05	78	III	0,9	9,9	7,9	1,97	87
0,168	0,0015	III	0,8	11,3	8,3	2,07	80	IV	0,4	10,2	7,2	1,80	79
0,224	0,002	III	0,4	11	6,7	1,67	64	V	0,7	10,3	6,3	1,57	69
0,280	0,0025	V	0,4	11,1	6,1	1,52	58	VI	1	11	6	1,50	66
0,330	0,003	VI	0,8	11,3	5,3	1,32	50	V	0,8	10,1	4,1	1,025	45
0,448	0,004	VI	0,6	9,9	1,9	0,475	18	VI	0,7	7,9	0	0	0
0,560	0,005	V	0,7	9,9	0	0	0	IV	0,5	9,7	0	0	0
0,84	0,0075	VI	0,6	14	0	0	0	V	0,8	14,2	0	0	0

Si on cherche à déterminer la dose qui arrête la fermentation dans les milieux qui contiennent des ferments nombreux et en pleine activité, on voit qu'elle est très voisine de celle qui empêche la pullulation.

$0^{gr},448$ de fer, soit $0^{mol},004$ empêchent la fermentation de s'établir.

$0^{gr},560$ de fer, soit $0^{mol},005$ arrêtent la fermentation lorsqu'elle est en pleine activité.

On peut s'en rendre compte par l'examen des tableaux ci-dessous.

CHAPITRE VI

Action sur la fermentation lactique des métaux toxiques par 1/100 000 de molécule

Nous avons choisi parmi les métaux de ce groupe le cuivre et l'or, dont nous avons étudié l'action sur la fermentation lactique.

I. — ACTION DU CUIVRE

Nous avons employé le chlorure de cuivre pur.

Le cuivre comme le fer est déplacé de ses solutions salines, à l'état d'oxyde de cuivre insoluble, par l'eau de baryte ; et la phtaléine du phénol ne vire au rouge que lorsque tout le cuivre est déplacé.

A cause de la grande toxicité de ce métal, nous n'avons eu à l'employer dans nos expériences qu'à de très faibles doses. Les quantités d'eau de baryte nécessaires pour précipiter le cuivre ont donc été négligeables ; elles n'ont jamais atteint $0^{cc},1$ au maximum.

Dans le tableau ci-contre se trouvent les résultats obtenus au bout de 24 heures.

Dosages après 24 heures de fermentation.

QUANTITÉ de cuivre métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,125 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Cu^2 = 127$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0	0	III	0,4	4,6	1,15	100
0,000063	0,0000005	IV	0,4	4,6	1,15	100
0,000126	0,000001	IV	0,8	5,0	1,25	108
0.009189	0,0000015	IV	0,4	5,1	1,27	110
0,000315	0,0000025	III	0,0	4,6	1,15	100
0,000472	0,0000037	IV	0,0	4,6	1,15	100
0,00063	0,000005	IV	0,2	5,3	1,32	112
0,00126	0,00001	IV	0,8	5,6	1,40	122
0,00189	0,000015	IV	0,6	5,5	1,37	120
0,00315	0,000020	III	0,5	5,4	1,35	118
0,00472	0,0000375	IV	0,8	5,8	1,45	126
0,0063	0,00005	IV	0,8	5,8	1,45	126
0,0126	0,0001	IV	1	5,8	1,45	126
0,0189	0,00015	III	0,6	5,8	1,45	126
0,0315	0,00025	IV	0,0	5,6	1,40	122
0,063	0,0005	IV	0,8	5,2	1,30	113
0,126	0,001	IV	0,4	2,0	0,50	45,5
0,189	0,0015	IV	0,3	0	0	0

On voit que le cuivre, comme tous les métaux que nous venons d'étudier, a la propriété d'accélérer l'activité chimique du ferment lactique pendant les 24 premières heures.

L'accélération maximun s'observe pour les doses comprises entre 0^{mol},0000375 et 0^{mol},00025, soit 0^{gr},00472 à 0^{gr},0315 du cuivre par litre.

Une dose de 0^{mol},001 soit 0^{gr},126 de cuivre par litre, ralentit la fermation.

0^{mol},00015, soit 0^{gr},199, empêchent toute fermentation.

Dosages après 48 heures de fermentation.

QUANTITÉ de cuivre métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,125 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formé pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Cu^2 = 127$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,00	0,00	IV	0,4	7,9	1,97	100
0.0000315	0,00000025	IV	0,2	6	1,50	76
0,000063	0,0000005	III	0,5	6,3	1,55	80
0,000126	0,000001	V	0,4	6,7	1,67	85
0,000189	0,0000015	IV	0,5	6,8	1,70	86
0,000315	0,0000025	III	0,2	6,1	1,52	77
0.000472	0,00000375	IV	0,4	6,1	1,52	77
0,00063	0,000005	III	0,3	6,2	1,55	78
0,00126	0,00001	IV	0,4	6,1	1,52	77
0,00189	0,000015	IV	0,2	6,0	1,50	76
0,00315	0,000025	III	0,3	5,7	1,45	72
0,00472	2,0000375	IV	0,4	5,5	1,37	70
0,0063	0,00005	III	0,6	6,7	1,67	85
0,0126	0,0001	V	0,4	6,7	1,67	85
00.189	0,00015	IV	0,5	6,7	1,67	85
0,0315	0,00025	IV	0,6	5,7	1,45	72
0,063	0,0005	III	0,3	4,3	1,37	70
0,126	0,001	IV	0,4	2	0,50	25
0,189	0,0015	V	0.2	0	0	0

Il y a ralentissement de la fermentation, même aux plus faibles doses de cuivre.

Le graphique ci-contre permet de se rendre compte de l'accélération de la fermentation observée au bout des vingt-quatre premières heures et du ralentissement au bout de quarante-huit heures.

Si nous comparons entre elles les quantités d'acide lactique formées de la vingt-quatrième heure à la quarante-huitième

heure, ce que nous obtenons en faisant la différence entre les valeurs d'acide lactique portées dans les deux tableaux ci-dessus, nous remarquons que, dans les milieux qui ne con-

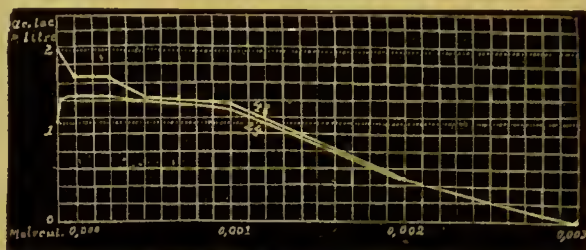


Fig. 27.

tiennent pas de cuivre, il s'est produit $0^{gr},82$ d'acide lactique, et que dans ceux qui contiennent :

$0^{mol},0000005$	de cuivre, il s'est produit	$0^{gr},40$	d'acide lactique.
$0^{mol},000005$	—	$0^{gr},23$	—
$0^{mol},00005$	—	$0^{gr},22$	—
$0^{mol},0005$	—	$0^{gr},07$	—
$0^{mol},001$	—	$0^{gr},0$	—

Le graphique ci-dessous permet de se rendre compte d'un seul coup d'œil de ces observations.

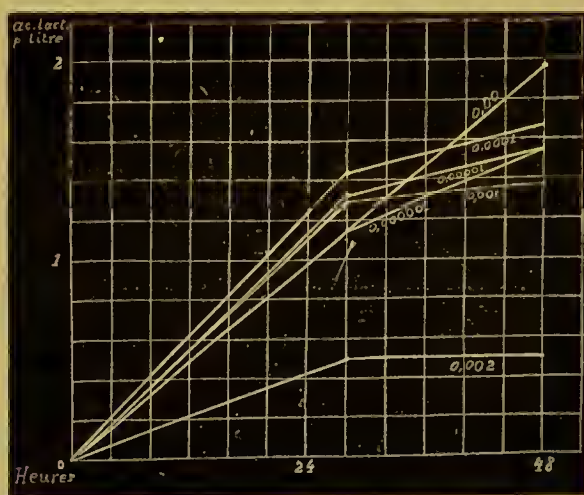


Fig. 28.

Lorsque la fermentation lactique commence, de faibles doses de cuivre accélèrent son activité : au contraire, lors-

QUANTITÉ de CUIVRE MÉTALLIQUE contenue dans un litre de liqueur		FERMENTS NOMBREUX EN PLEINE ACTIVITÉ					FERMENTS PEU NOMBREUX				
		NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0125 $C^3H^6O^3$		Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT	NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0125 $C^3H^6O^3$		Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules Cu^3 — 127		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.				Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0.00	0,00	V	0,6	6,05	1,51	100	V	0,4	5,6	1,40	100
0,0126	0,0001	IV	0,2	5,7	1,42	94	IV	0,5	5.4	1,35	96
0,023	0,0005	III	0,5	4,2	1,05	69	VI	0,6	4,5	1,12	80
0,126	0,001	IV	0,3	3,1	0,775	51	III	0	2,1	0,52	37
0,189	0,0015	V	0,7	0	0	0	IV	0.4	0	0	0
0,315	0,0025	IV	0	0	0	0	IV	0	0	0	0
63	0,005	IV	0	0	0	0	IV	0	0	0	0
1,26	0,01	IV	0	0	0	0	IV	0	0	0	0

qu'elle est établie, l'action toxique de ce métal ralentit l'activité de la fermentation, même lorsqu'on l'emploie aux doses qui ont accéléré la fermentation au début.

Nous avons recherché pour le cuivre si la dose qui arrête la fermentation lactique en pleine activité diffère de celle qui empêche cette fermentation de s'établir, comme nous l'avons déjà fait pour le magnésium, le lithium et le fer.

Les résultats exposés dans le tableau ci-dessous nous ont montré que ces deux doses se confondaient, et sont $0^{mol},0015$, soit $0^{gr},189$ de cuivre métallique par litre.

Les remarques que nous venons de faire, à propos des résultats obtenus au bout de quarante-huit heures, permettaient de prévoir ce résultat.

II. — ACTION DE L'OR

Nous avons répété pour l'or les expériences que nous venons de faire pour le cuivre.

Ce métal est précipité de ses solutions par la baryte ; nous avons déjà observé, à propos du fer et du cuivre, un phénomène analogue. Mais, comme pour le cuivre, les quantités employées dans nos expériences sont tellement faibles que nous avons pu ne pas tenir compte de cette réaction, car l'erreur produite est inférieure à $0^{cc},1$, quantité négligeable.

Dans le tableau ci-après se trouvent les dosages effectués au bout de vingt-quatre heures.

L'or comme le cuivre accélère l'activité du ferment lactique.

On observe le maximum d'accélération à la dose de $0^{mol},0000115$, soit $0^{gr},004519$ d'or métallique. A la dose de $0^{mol},00005$, soit $0^{gr},0196$, il ralentit l'activité de la fermentation.

Dosages après 24 heures de fermentation.

QUANTITÉ d'or métallique contenue dans un litre de liqueur		NOMBRE d'opérations.	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0118 $C^3H^6O^3$		QUANTITÉ moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Au^2 = 397$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,000	0,000	V	0,8	6,5	1,534	100
0,0003144	0,0000008	III	0,7	6,40	1,510	99
0,000786	0,000002	IV	0,8	6,4	1,51	99
0,001965	0,000005	III	1,4	7,2	1,69	111
0,003144	0,000008	IV	0,25	7,75	1,83	120
0,0045195	0,0000115	III	0,25	8,45	1,97	129
0,005109	0,000013	IV	0,50	8	1,88	123
0,006484	0,0000165	II	0,0	7	1,65	108
0,012968	0,000033	II	0,25	5,85	1,38	90
0,01965	0,00005	III	0,00	4,75	1,12	73
0,03144	0,00008	III	0	0	0	0
0,06584	0,000165	III	0	0	0	0

Le ferment n'a pas formé d'acide lactique dans les milieux qui contiennent 0 ^{mol},00008, soit 0^{gr},0314 d'or.

Si on cherche à déterminer la dose qui arrête la fermentation dans des milieux qui contiennent de nombreux ferments en pleine activité, on remarque que cette dose est de 0^{mol},009195, soit 0^{gr},0648, elle est la même que celle qui empêche la formation d'acide lactique dans les milieux qui contiennent peu de ferments, comme on peut facilement s'en rendre compte d'après le tableau suivant : mais elle est plus forte que celle qui empêche la formation d'acide lactique au bout de vingt-quatre heures, lorsqu'on ensemence les milieux par la méthode du fil de platine.

QUANTITÉ D'OR MÉTALLIQUE contenue dans un litre de liqueur		FERMENTS NOMBREUX EN PLEINE ACTIVITÉ					FERMENTS PEU NOMBREUX				
		NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 60 cc. 1 cc. BaO = 0,01186 $C^3H^6O^3$		Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT	NOMBRE D'OPÉRATIONS	NOMBRE de cc. d'eau de baryte nécessaire pour neutraliser 50 cc. 1 cc. BaO = 0,0118 $C^3H^6O^3$		Quantité moyenne d'acide lactique formée pour un litre de liqueur.	RAPPORT
en grammes.	en molécules $Au^2 = 393$		Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.				Écart entre les valeurs extrêmes.	Valeur moyenne.		
0,0	0,00	I	0,6	8,8	2,08	100	VI	0,4	6,5	1,42	100
0,000196	0,0000005	V	0,5	8,9	2,10	100,2	V	0,8	6,3	1,48	104
0,00049	0,00000125	V	0,6	8,8	2,08	100	V	0,5	5,5	1,30	92
0,000648	0,00000165	V	0,5	8,8	2,08	100	V	0,3	5,8	1,37	96
0,003196	0,000005	V	0,5	8,7	2,05	99	V	0,4	5,8	1,37	96
0,0049	0,0000125	V	0,3	8,9	2,10	100,2	V	0,4	5,6	1,32	93
0,00648	0,0000165	V	0,7	8,8	2,08	100	V	0,8	5,6	1,32	93
0,0196	0,00005	V	0,8	8,5	2	96	V	0,6	3,3	0,78	55
0,049	0,000125	III	0,2	1,4	0,32	15,4	V	0,3	1,8	0,425	30
0,0648	0,000165	V	0,4	0	0	0	V	0,2	0	0	0
0,0982	0,00025	V	0	0	0	0	IV	0,0	0	0	0
0,1296	0,00033	V	0	0	0	0	IV	0,0	0	0	0

CHAPITRE VII

Comparaison des doses accélérante, antigénétique et antibiotique de divers métaux.

Nous venons d'étudier l'action sur le ferment lactique des métaux suivants : magnésium, lithium, toxiques par un dixième de molécule; fer, toxique par un millième de molécule; cuivre, or, toxiques par un cent-millième de molécule; et de construire les courbes de vitalité de ce ferment lorsqu'on le soumet à l'action de doses croissantes de ces métaux.

L'examen des résultats obtenus nous permet de constater que :

1° Tous les métaux examinés accélèrent la vitalité du ferment lactique lorsqu'on les emploie à des doses convenables. Nous appellerons dose accélérante d'un métal la dose pour laquelle on observe l'accélération maximum de la vitalité du ferment.

2° Ces métaux employés en certaine proportion empêchent la fermentation lactique de s'établir, sans cependant arrêter la fermentation dans des milieux qui contiennent de nombreux ferments; nous avons appelé cette dose, dose antigénétique.

3° La dose nécessaire pour arrêter la fermentation dans des milieux qui contiennent de nombreux ferments en pleine activité diffère en général de la précédente; nous l'avons appelée dose antibiotique.

Nous avons voulu voir si ces phénomènes étaient susceptibles de généralisation.

Les résultats que je vais exposer maintenant proviennent soit d'expériences personnelles, soit d'expériences faites en collaboration avec Ch. Richet, soit d'expériences iné-

dites que CH. RICHET avait déjà entreprises avant que je ne me fusse occupé de cette question, et qu'il m'a autorisé à publier.

Ils confirment les conclusions exposées ci-dessus.

Pour ne pas augmenter outre mesure le cadre de ce travail et son aridité par des tableaux trop nombreux, je me contenterai de ne citer que les valeurs remarquables obtenues dans ces expériences : les doses accélérantes, antigénétiques, antibiotiques.

Nous mettrons en regard de la dose accélérante l'accélération, c'est-à-dire le rapport entre la quantité d'acide lactique formée dans le milieu, considérée avec celle formée dans les milieux qui ne contiennent pas de métal, cette dernière quantité étant supposée égale à 100.

Dose accélérante au bout de 24 heures.

		DOSES en grammes.	DOSES en molécules.	Accélération.
	Milieu témoin.	0	0	100
MÉTAUX TOXIQUES par 1/10 de molécule.	Potassium. . .	8	0,102	148
	Magnésium . .	1,80	0,075	790
	Strontium. . .	1,312	0,075	124
	Sodium. . . .	0,8	0,017	131
	Lithium. . . .	0,0035	0,00025	104

Nous n'avons pas pu encore arriver à déterminer la dose accélérante pour le baryum et le calcium ; nous attribuons notre insuccès à ce que nous n'avons pas encore atteint par tâtonnements la dose convenable.

		gr.	gr.	
MÉTAUX TOXIQUES par 1/1000 de molécule.	Zinc.	0,09	0,00069	105
	Aluminium . .	0,0082	0,00014	102
	Fer	0,0112	0,0001	108
	Plomb.	0,015	0.000035	118
MÉTAUX TOXIQUES par 1/100000 de molécule.	Cuivre.	0,0189	0,00015	126
	Or.	0,00451	0,000017	129
	admium . . .	0,00238	0,0000106	112
	Platine	0,00348	0.0000088	105
	Mercure. . . .	0,00036	0,0000009	110

Nous n'avons pas pu obtenir d'accélération bien nette avec le nickel, ni avec le cobalt.

En examinant les tableaux ci-dessus, on remarque que dans chaque groupe, la dose accélérante est de l'ordre immédiatement supérieur à celui de la dose toxique.

Pour les métaux toxiques par 1/10 de molécule, la dose accélérante est de l'ordre des 1/100,

Pour les métaux toxiques par 1/1000 de molécule, elle est de l'ordre de 1/10000.

Pour les métaux toxiques par 1/10000 de molécule on n'a plus de règle, mais la dose diminue et passe de l'ordre de 1/10000 pour le cuivre, de 1/10000 pour le mercure.

Le dernier des métaux de chaque groupe sert en quelque sorte de transition entre le groupe précédent et le groupe suivant.

La dose accélératrice du lithium est de même ordre que celle du zinc. La dose accélératrice du plomb est de même ordre que celle de l'or, et inférieure à celle du cuivre.

Leur toxicité nous force cependant à la comprendre dans les groupes où ils se trouvent.

Le cuivre appartient à un groupe intermédiaire entre le deuxième et le troisième, qu'il convient de créer, groupe des métaux toxiques par 1/10000 de molécule.

Je l'ai mis dans les tableaux précédents, dans le groupe des métaux toxiques par 1/10000 de molécule pour me conformer à la classication de Charles Richet, sur laquelle je me suis basé dans mon travail.

Si nous considérons maintenant la valeur de l'accélération de l'activité de la fermentation lorsqu'on soumet le ferment à l'action des doses accélérantes des divers métaux que nous

avons étudiés, et que nous classions ces métaux dans l'ordre de leur pouvoir accélérateur, nous aurons le tableau suivant :

Dose accélérante.

	Accélération.
Magnésium	790
Potassium	148
Sodium	131
Or	129
Cuivre	126
Strontium	124
Plomb	118
Cadmium	112
Mercure	110
Fer	108
Platine	105
Zinc	105
Lithium	104
Aluminium	102

Si nous comparons entre eux les deux tableaux qui précèdent, où les métaux ont été classés respectivement ; dans le premier, suivant l'ordre décroissant de leur dose accélérante maximum ; dans le deuxième, suivant la valeur de la puissance accéléralrice de cette dose accélérante, nous voyons que les métaux ne sont pas rangés dans le même ordre.

L'or, qui se trouve dans la 3e classe du premier tableau et dont la dose accélérante est très faible, 0^{mol}, 0000117, se trouve le 4e dans le deuxième tableau.

Le lithium, au contraire, se trouve dans la 1re classe du 1er tableau ne vient que l'avant dernier dans le 2e, tandis que le magnésium, le potassium et le sodium occupent sensiblement le même rang.

Dose antigénétique.

		gr.		mol.
MÉTAUX TOXIQUES par 1/10 de molécule.	Magnésium	12	par litre	0,5
	Lithium	3,5	—	0,25
	Calcium	12	—	0,15
	Strontium	21,87	—	0,125
	Baryum	34,3	—	0,125
	Aluminium	1,43	—	0,026

Dose antigénétique.

MÉTAUX TOXIQUES par 1/1000 de molécule.	Manganèse. . .	0,704	—	0,0064
	Fer	0,448	—	0,004
	Plomb.	1,55	—	0,0036
	Zinc.	0,33	—	0,0025
	Cuivre.	0,189	—	0,0015
	Cadmium . . .	0,19	—	0,000848
MÉTAUX TOXIQUES par 1/100000 de molécule.	Platine.	0,0987	—	0,00025
	Mercure	0,0738	—	0,000134
	Nickel.	0,0148	—	0,000184
	Or.	0,03144	—	0,00008
	Cobalt.	0,0074	—	0,000062

Le potassium et le sodium ne se trouvent pas dans ce tableau, car ils n'empêchent pas la pullulation du ferment lactique.

Dans une solution concentrée, le chlorure de potassium contenant 104 grammes de potassium par litre, le ferment lactique produit environ 9 d'acide lactique; l'acide lactique formé dans le milieu témoin étant de 100.

Dans une solution concentrée de chlorure de sodium qui contient 64 grammes de sodium par litre, il se produit encore 8 grammes d'acide lactique, la quantité formée dans le milieu étant de 100.

On ne peut donc atteindre la dose antigénétique, puisque la solubilité maximum à la température à laquelle on opère ne leur permet pas de dépasser :

64 grammes de sodium par litre, soit $1^{mol},39$;

104 grammes de potassium par litre, soit $1^{mol},46$.

Dose antibiotique.

		gr.		mol.
MÉTAUX TOXIQUES par 1/10 de molécule.	Magnésium. . .	36	par litre	1,5
	Lithium	7	—	0,5
	Calcium	32	—	0,4
	Strontium . . .	43,75	—	0,25
	Baryum	68,6	—	0,25
	Aluminium. . .	2,05	—	0,037

Dose antibiotique.

MÉTAUX TOXIQUES par 1/1000 de molécule.	Manganèse. . .	0,939	—	0,0085
	Plomb.	2,5	—	0,0061
	Fer	0,56	—	0,005
	Zinc.	0,456	—	0,0035
	Cuivre.	0,189	—	0,0015
	Cadmium . . .	0,477	—	0,0021
MÉTAUX TOXIQUES par 1/100000 de molécule.	Platine.	0,290	—	0,00073
	Nickel.	0,0237	—	0,0002
	Mercure	0,0738	—	0,000184
	Or.	0,0648	—	0,000165
	Cobalt.	0,0074	—	0,000062

Si nous comparons entre elles les doses antigénétique et antibiotique et si nous égalons à l'unité la dose antigénétique, nous trouvons pour que la dose antibiotique

Magnésium.	3
Lithium	2
Calcium	2,5
Strontium	2
Baryum	2
Aluminium.	1,4
Manganèse	1,3
Fer	1,2
Plomb.	1,7
Zinc	1,4
Cuivre	1
Cadmium	2,5
Platine	3
Nickel.	1,6
Or.	2
Cobalt.	1

Conclusions.

Nous pouvons tirer des résultats obtenus dans ce travail les conclusions suivantes :

Conclusions générales :

I. Les sels métalliques accélèrent la fermentation lactique, lorsqu'on les ajoute en proportions convenables.

La plupart des métaux, même les plus toxiques, possèdent une dose accélérante.

II. — Ce ne sont pas les métaux les plus toxiques qui sont les plus accélérateurs. La puissance accélératrice d'un métal n'a aucun rapport avec sa toxicité, ni avec la valeur absolue de sa dose accélérante.

III. — Si l'on classe les métaux suivant la valeur de leur puissance accélératrice, on constate que ceux qui sont doués de la plus grande puissance accélératrice sont ceux qui sont les plus répandus dans la nature, magnésium, sodium, potassium.

Les métaux qui sont moins répandus dans la nature ou qui ne s'y rencontrent qu'à l'état insoluble sont doués d'un pouvoir accélérateur moindre.

IV. — L'accélération de la fermentation produite par l'addition des sels métalliques ne s'observe guère que pendant les 24 premières heures. On peut donc supposer qu'il y a une action stimulante qui agirait sur la fonction de reproduction du ferment, plutôt que sur la fonction chimique.

V. — Les sels métalliques à certaines doses empêchent le développement du ferment sans arrêter sa fonction chimique ; nous avons appelé cette dose : dose antigénétique.

VI. — Nous avons appelé dose antibiotique la dose nécessaire pour empêcher à la fois la fonction de reproduction et la fonction chimique du ferment.

Ces deux doses sont le plus souvent différentes :

La dose antigénétique du magnésium est de $0^{mol},5$, sa dose antibiotique est trois fois plus forte : $1^{mol},5$.

Ces deux doses se confondent pour le cuivre, le mercure et le cobalt.

Conclusions particulières :

1° Le magnésium facilite l'action du ferment lactique et semble être un aliment utile à sa reproduction.

2° Le cobalt est éminemment toxique, il arrête la fermentation lorsqu'on l'emploie à des doses moitié plus faibles que le mercure ou l'or.

LXXII

SUR L'IMMUNITÉ CONFÉRÉE

PAR LA TRANSFUSION [1]

Par MM. J. Héricourt et Ch. Richet.

Nous avons essayé de faire passer directement du sang de chien dans le système sanguin du lapin, mais nous avons dû bientôt renoncer à ce procédé, car, même à la dose de 12 grammes [2], ce sang injecté directement dans une veine fait mourir un lapin. La tranfusion péritonéale au contraire, ainsi que M. Hayem l'a indiqué en 1884, est une opération inoffensive — faite bien entendu avec les précautions antiseptiques nécessaires — qui équivaut à une transfusion intravasculaire lente. Son innocuité est vraiment remarquable. En effet, sur 34 expériences, nous n'avons eu qu'un seul cas de mort par septicémie. Dans 28 expériences où la dose de sang transfusé a été inférieure à 70 grammes, il y a eu, un seul cas

1. Communication faite à l'Académie des Sciences le 5 novembre 1888. Nous avons tenu à reproduire textuellement, telle qu'elle a été publiée, cette note qui a été le point de départ de tant d'expériences ultérieures sur la sérothérapie (*note de* 1898).

2. Ce chiffre, comme tous ceux qui figurent dans cette note, se rapportent à des lapins pesant tantôt un peu plus, tantôt un peu moins que 2 000 grammes.

excepté, survie des lapins. La dose transfusée a varié en général de 30 à 50 grammes. On peut donc considérer une tranfusion péritonéale qui ne dépasse pas 70 grammes comme inoffensive.

Il est vrai qu'une dose plus forte est toxique. Dans 5 cas où cette dose a atteint ou dépassé 70 grammes (110, 110, 100, 80, 70) il y a eu, sauf un cas, mort des lapins en moins de vingt-quatre heures. Les effets de cette transfusion sont immédiats: on observe une polypnée parfois très intense ; il y a émission d'une urine abondante et claire. Le lapin se couche à plat ventre, et sa température s'abaisse de 2° et même 3° (dans un cas, 35°,3) deux heures après l'opération. Tous ces phénomènes sont explicables, d'une part, par le passage rapide du sang intra-péritonéal dans le système vasculaire, d'autre part par l'action dissolvante que le sérum du sang de chien exerce sur les globules rouges du lapin. (Landois.) Cette action toxique est rendue plus évidente encore par la transfusion intra-stomacale ; injecté dans l'estomac par transfusion directe, le sang de chien est encore toxique. Un lapin est mort en quelques heures, après avoir reçu dans l'estomac 470 grammes de sang de chien, un autre est mort en vingt-six heures après avoir reçu 180 grammes. Par contre, d'autres, qui n'avaient reçu que 130, 110, 100 et 70 grammes, ont survécu. L'absorption doit être très rapide, car les phénomènes de polypnée, de polyurie et d'hypothermie s'observent après l'injection stomacale, comme après l'injection péritonéale.

Or, en inoculant des cultures de *Staphylococcus pyosepticus* à des lapins ayant subi depuis trente-six heures environ cette transfusion péritonéale, nous avons constaté que ces lapins avaient acquis une immunité remarquable vis-à-vis des effets du microrganisme, immunité portant: 1° sur l'œdème qui est à peine appréciable ou des plus minimes ; 2° sur la fièvre qui est abaissée d'au moins un degré ou d'un degré et demi ; 3° enfin sur la survie. En effet, le 4 octobre, 7 lapins sont inoculés avec 4 gouttes de culture de *St. pyosepticus ;*

6 d'entre eux ont reçu, quarante-huit heures auparavant, du sang de chien dans le péritoine. Le témoin meurt moins de ving, heures après l'inoculation. Des 6 autres, 3 succombent, l'un cinquante heures, l'autre soixante-dix, l'autre quatre-vingt-dix heures après l'inoculation. Enfin les 3 autres survivent et sont encore vivants aujourd'hui.

Pour expliquer l'inconstance apparente de ces résultats, nous ferons remarquer que le sang de chien a été pris à deux sources différentes : 1° sang de chiens intacts; 2° sang de chiens ayant subi une inoculation préalable de *St. pyosepticus*. Les trois lapins transfusés qui ont survécu avaient reçu du sang provenant d'un chien qui avait précédemment subi, à diverses reprises, des inoculations sous-cutanées de *St. pyosepticus*.

Or ce n'est pas là un fait exceptionnel. Parmi les chiens qui ont servi à donner du sang, il en est trois qui avaient été inoculés quelques mois auparavant par le *St. pyosepticus* et qui, après avoir présenté d'énormes abcès, avaient guéri complètement. Or, tous les lapins transfusés avec le sang de ces chiens ont résisté à l'inoculation de *St. pyosepticus*, tandis que les lapins transfusés avec du sang de chiens intacts ont généralement succombé. Sur 18 expériences, 6 ont été faites avec du sang de chien précédemment inoculé. Il y a eu survie de tous les lapins transfusés avec ce sang, puis inoculés ; 12 transfusions ont été faites avec du sang de chiens intacts ; sur les 12 lapins transfusés ainsi, puis inoculés, 9 sont morts[1].

Il semble donc assez probable que le sang des chiens inoculés précédemment et guéris confère une immunité plus complète que le sang des chiens intacts. Mais ce qui est incontestable, c'est l'effet saisissant qu'exerce la tranfusion péritonéale de sang de chien chez les lapins inoculés avec le

1. Il est vrai que, parmi les trois lapins qui ont survécu, il y en a deux qui ont été inoculés en même temps qu'un témoin, lequel a survécu, par une très rare exception, à l'inoculation du *St. pyosepticus*.

St. pyosepticus pour les phénomèmes locaux et l'œdème. Il est difficile de distinguer des lapins vaccinés et des lapins transfusés, tellement, chez les uns comme chez les autres, les effets phlogogènes locaux ont disparu.

Nous poursuivons nos recherches sur des microbes plus répandus, tels que celui du charbon et celui de la tuberculose, car il est permis d'espérer qu'il ne s'agit pas là d'un fait spécial au *Staphylococcus pyosepticus*, mais bien d'un phénomène général d'immunité.

LXXIII

TECHNIQUE DES PROCÉDÉS

POUR OBTENIR

DU SÉRUM PUR DE CHIEN

ET INNOCUITÉ DES INJECTIONS DE CE LIQUIDE

CHEZ L'HOMME[1]

Par MM. J. Héricourt et Ch. Richet.

Nous avons en 1888, 1889 et 1890, à diverses reprises, à la Société de Biologie, présenté nos expériences relatives à la transfusion du sang de chien à des lapins tuberculisés[2]. Dès le début, nous indiquions que ce moyen de conférer l'immunité, moyen dont le principe était tout à fait nouveau, devait être essayé chez l'homme.

Ces essais ont été faits par nous et quelques-uns de nos

1. Communication faite à la *Société de Biologie* par MM. J. Héricourt et Charles Richet, dans la séance du 17 janvier 1891. Cette note ainsi que la suivante nous ont paru intéressantes à reproduire. Elle établit en effet nettement l'origine de la sérothérapie, puisque ce sont les premières expériences de sérothérapie faites sur l'homme (*note de* 1898).

2. Voy. *Bull. de la Soc. de Biol*., 2 mars 1889, p. 157 et 15 nov. 1890.

amis, entre autres par MM. Langlois et Saint-Hilaire, et nous pourrons prochainement en donner les résultats.

Aujourd'hui, nous voulons seulement parler des procédés techniques qui permettent d'avoir en quantité suffisante du sérum pur de chien.

Il est en effet indispensable de perfectionner la technique, avant d'entreprendre une médication qui ne peut donner de résultats qu'après un temps prolongé.

Si l'on recueille du sang de chien dans un vase bien stérilisé, en évitant autant que possible l'apport des germes de l'air, le caillot est, le lendemain, recouvert d'une couche de sérum, en quantité variable. Un gros chien de 25 kilogrammes environ peut fournir à peu près 1 200 grammes de sang ; mais si l'on partage cette masse de sang en trois parties, de telle sorte que chaque vase contienne 400 grammes de sang, on voit que le premier vase, presque tout entier pris par le caillot, contient très peu de sérum. Le second en a beaucoup, et enfin le dernier en a davantage encore. En un mot, le sang est d'autant plus riche en sérum que l'animal a déjà perdu plus de sang.

La proportion de fibrine et de globules est aussi très variable. Pour certains sérums, comme le savaient très bien les anciens auteurs, il y a plus de globules que de fibrine, de sorte qu'après repos, il y a au-dessus du caillot une couche demi-liquide de globules qui rend difficile la récolte de sérum privé de globules, puisque la plus légère agitation du vase mélange les globules au sérum.

Parfois, quand les chiens sont en digestion, le sérum est lactescent, ce qui tient à de petites particules graisseuses en suspension. Nul inconvénient à cette faible lactescence, sinon de donner un aspect moins agréable à l'œil qu'un liquide parfaitement limpide.

Le sang ainsi recueilli dans les ballons stérilisés dont le col est fermé par un tampon d'ouate ne s'altère pas; mais, pour éviter la redissolution du caillot, qui se fait à la longue,

il vaut mieux reprendre le sérum dès le lendemain, et l'enfermer aussitôt dans des tubes de verre.

Pour cela, voici comment nous procédons. Un tube de verre épais, de 2 centimètres de diamètre intérieur, est effilé à la lampe aux deux extrémités, de manière à ce que sa contenance totale soit d'à peu près 3 centimètres cubes. En aspirant, on le remplit presque entièrement et l'on ferme aux deux bouts. Avec quelque habitude, et en employant une flamme très courte, on peut le fermer solidement sans coaguler la plus petite trace de sérum[1]. Les tubes ainsi obtenus sont maniables et transportables.

On peut alors, avec le sang d'un seul chien, recueillir assez de sérum pour remplir soixante à quatre-vingts tubes de sérum pur.

Pour s'assurer qu'il ne s'est pas introduit de microbes pendant les manipulations, on met ces tubes à l'étuve, et on les maintient à 38° pendant quarante-huit heures. S'il ne s'est produit aucun trouble, c'est que probablement il n'y a pas de microbes.

Une fois en possession de ce tube solidement scellé, inaltérable, on peut en injecter le contenu sous la peau, en prenant les précautions en usage pour toutes les injections hypodermiques.

Toutefois, il faut être prévenu de la possibilité de quelques troubles de peu d'importance, mais dont il est bon que le médecin et même le malade aient été avertis.

D'abord, ce sont des démangeaisons ou même quelques douleurs lancinantes, térébrantes, qui peuvent se produire au lieu de l'injection. Ces douleurs sont toujours très supportables, n'empêchent pas le malade de dormir, et ne durent pas plus de vingt-quatre heures.

Puis c'est la production, très rare, d'une urticaire généralisée, survenant rapidement après l'injection, et disparaissant

1. Cette affirmation est exagérée ; il y a toujours un petit flocon, très léger, de sérum coagulé (Ch. R. 1898).

également après vingt-quatre heures. Cette urticaire, qui s'observe quelquefois dans les opérations de transfusion de toute espèce, n'est d'aucune gravité.

Enfin, il survient parfois, après les injections d'hémocyne, comme d'ailleurs après toutes les injections sous-cutanées, même quand on n'injecte que de l'eau de laurier-cerise, une légère élévation thermique. Chez quelques malades dont le système nerveux vaso-moteur est très excitable, cette hyperthermie peut être assez accentuée, mais elle ne s'accompagne pas du malaise ordinaire de la fièvre.

Dans aucun cas, il ne s'est produit d'abcès. Si cet accident était observé, il serait donc sans doute imputable à quelque négligeance dans l'opération.

Nous croyons pouvoir dire prochainement combien l'action thérapeutique de cette médication a dépassé nos espérances, tant les résultats ont été favorables, et l'amélioration des cinq malades traités manifeste. Aujourd'hui nous voulons seulement établir ces deux faits :

1° L'injection hypodermique de sérum de chien est un procédé d'un maniement pratique et facile.

2° Cette injection hypodermique est absolument inoffensive, non seulement au point de vue général, mais encore au point de vue local.

Il nous a semblé, en effet, qu'il fallait, avant de parler de l'action bienfaisante d'une médication, bien établir qu'elle n'a pas d'action malfaisante.

LXXII

EFFET THÉRAPEUTIQUE

DES

INJECTIONS DE SÉRUM DE CHIEN

(HÉMOCYNE) CHEZ L'HOMME

DANS LE COURS DE LA TUBERCULOSE

Par MM. J. Héricourt, P. Langlois et Saint-Hilaire.

M. Ch. Richet, en présentant les observations qui suivent, fait remarquer à quel point les injections d'*hémocyne* (néologisme qu'il propose) ont été suivies de l'amélioration des malades traités.

Cette amélioration continuera-t-elle? Nous n'osons pas trop l'espérer. Quoi qu'il en soit, on peut, dès à présent, affirmer l'innocuité de cette thérapeutique nouvelle.

Ces quatre observations n'ont pas été choisies parmi les meilleures : elles constituent les seules quatre observations un peu complètes qui se rapportent à cette méthode.

I. — Observation de M. Héricourt.

M. W..., contremaître estampeur, âgé de 50 ans. Père encore vivant; mère morte à l'âge de 40 ans, après avoir eu treize enfants. Tous ses frères et sœurs sont actuellement vivants et bien portants, sauf un frère et une sœur morts de maladies de poitrine contractées à l'âge de 18 et 30 ans.

M. W... s'est bien porté jusqu'à l'âge de quarante-sept ans.

Il y a trois ans, un abcès se produit à la marge de l'anus, qui laisse à sa suite une fistule, non encore guérie; puis la toux s'établit, de plus en plus fréquente, ainsi que l'expectoration, parfois teintée de sang.

A notre premier examen, le 25 novembre dernier, le malade se plaint d'une grande faiblesse. Il est fort amaigri (le poids est tombé de 67 kil. 500 à 55 kil.), n'a pas d'appétit, tousse et expectore assez abondamment, transpire la nuit.

Le poumon gauche donne à la percussion, dans toute son étendue, une submatité, surtout accentuée au sommet; des râles sibilants et des râles sous-crépitants s'entendent de haut en bas, avec un foyer manifeste de gros râles uniquement fixés sous la clavicule.

A droite, un peu de dureté à la percussion sous la clavicule; inspiration soufflante, expiration prolongée, et quelques craquements humides en foyer, sous la clavicule. Frottements pleuraux à la pointe de l'omoplate.

Les crachats jaunes, épais, nummulaires, avec nombreux bacilles.

Diagnostic : tuberculose pulmonaire au deuxième degré, à forme de broncho-pneumonie caséeuse, cavernes en voie de formation aux deux sommets, plus avancées à gauche.

6 *décembre*. — L'état du malade étant le même que ci-dessus, je fais, à la partie supérieure de la région lombaire du côté gauche, une injection sous-cutanée de 1 centimètre cube de sérum de sang de chien (que nous appellerons *hémocyne* pour simplifier)[1]. L'injection n'est pas douloureuse. Pas d'autre traitement. Le malade est seulement invité à manger le plus possible et à continuer l'huile de foie de morue qu'il prend depuis plusieurs mois. Poids : 55 kilogrammes.

13 *décembre*. — Je revois le malade qui accuse une amélioration sensible. L'appétit s'est montré. Sa faiblesse a disparu, et il vaque à ses occupations avec moindre fatigue. La toux et l'expectoration ont notablement diminué pendant les quatre premiers jours qui ont suivi l'injection, mais ont reparu depuis comme antérieurement.

Ce jour, injection de 2 centimètres cubes d'hémocyne.

1. On me permettra d'appeler l'attention sur cette date (6 décembre 1890). C'est en effet la première injection sérothérapique qui ait été faite sur l'homme. (Ch. R., mars 1898.)

Le 18. — Le sentiment de bien-être et le besoin d'activité persistent. L'appétit est satisfaisant. Poids : 56 kilogrammes.

Un changement notable s'est produit dans la toux et dans l'expectoration. La toux est devenue plus fréquente; mais les crachats sont muqueux, aérés, et ont complètement perdu l'aspect nummulaire caractéristique. A l'auscultation, les râles humides sont plus gros et plus nombreux.

En somme, un peu de congestion pulmonaire.

La dernière injection s'est accompagnée de légères démangeaisons, sans rougeur ni gonflement, qui ont persisté vingt-quatre heures.

J'injecte 2 centimètres cubes d'hémocyne (1 centimètre cube en deux points différents).

Le 21. — Même état. Injection de 2 centimètres cubes d'hémocyne.

Le 25. — Même état général satisfaisant. La toux et l'expectoration diminuent; l'expectoration reste muqueuse. Poids : 57 kilogrammes; injection de 2 centimètres cubes d'hémocyne.

Le 30. — Poids : 58 kilogrammes. État général toujours satisfaisant forces, appétit; suppression des sueurs nocturnes. L'état local est notablement amélioré. Les râles sont moins nombreux à gauche, et à droite on perçoit à peine, sous la clavicule, quelques rares crépitations profondes.

Les dernières injections ont été *très douloureuses* pendant vingt-quatre heures, et se sont fait sentir pendant trois jours. Les douleurs ont d'ailleurs seulement apparu le lendemain, sans rougeur, ni gonflement au niveau des piqûres.

2 centimètres cubes d'hémocyne.

8 *janvier* 1891. — Poids : 59 kilogrammes.

L'état général est très satisfaisant. L'appétit persiste; la toux et l'expectoration sont devenues très rares, la nuit comme le jour. Il n'y a plus du tout de crachats purulents.

Localement, les râles humides ne s'étendent plus qu'en un point limité, sous la clavicule gauche et dans la fosse sus-épineuse. Quelques sibilances, fines, disséminées dans le reste du poumon.

4 centimètres cubes d'hémocyne.

15 *janvier*. — Poids : 59 kilog. 200. Même état général. Le malade déclare n'avoir pas été si bien portant depuis longtemps; il ne transpire plus, ne tousse plus la nuit. Le matin, il a une légère quinte et expectore quelques mucosités transparentes. Parfois, il tousse un peu après les repas, et c'est tout.

Localement, il n'y a plus de râles dans le poumon droit, et à gauche, on n'entend que quelques fines sibilances, et quelques crépitations dans la profondeur du lobe supérieur.

4 centimètres cubes d'hémocyne (en deux points différents).

24 *janvier*. — Poids : 59 kil. 500. Même état général. Même état local. La fistule anale donne encore une goutte de pus de temps à autre.

Ainsi, aujourd'hui, après avoir reçu en injections sous-cutanées 19 centimètres cubes de sérum, le malade se trouve considérablement amélioré.

Au point de vue de l'état général, il mange et digère bien, vaque à ses occupations de contremaître, dort sans transpirer et se sent vigoureux. Il n'est pas gêné par la toux, et expectore à peine.

Localement, assurément, les poumons sont encore malades; il y a des sibilances et des craquements humides au sommet gauche; quelques craquements secs à la pointe de l'omoplate droite, mais l'amélioration n'est pas non plus discutable, et il nous paraît légitime d'affirmer que le processus a été au moins arrêté.

L'examen des crachats montre qu'il s'y trouve encore des bacilles.

II. — Observation de M. P. Langlois.

M. V..., 37 ans. Pas d'antécédents héréditaires. Père et mère très bien portants. Quatre enfants en bonne santé.

S'est toujours très bien porté jusqu'en février 1890, époque où M. V... a contracté une bronchite, à la suite, dit-il, d'un refroidissement.

M. V..., inquiet de sa santé, a suivi jusqu'en décembre plusieurs traitements, tous dirigés contre la tuberculose.

1[er] *décembre.* — État général mauvais, amaigrissement considérable, progressif, d'après son entourage, depuis le mois de février. Expectoration abondante, muco-purulente, sueurs nocturnes, léger accès de fièvre dans la soirée.

La voix est très enrouée. Le malade ne peut soutenir une conversation de quelques instants.

Signes cavitaires à gauche. Matité et gargouillement dans la région sous-claviculaire. A droite, quelques gros râles humides et craquements avec submatité sous-claviculaire. Poids : 76 kilogrammes.

13 *décembre.* — L'état général s'est aggravé. L'appétit et le sommeil ont disparu. L'expectoration toujours muco-purulente est des plus abondantes. Il existe de la congestion du poumon droit (râles crépitants à la pointe de l'omoplate.) La respiration est dyspnéique, les lèvres cyanosées, la voix est éteinte, tout effort impossible, pas d'hyperthermie. La température oscille le soir entre 37°,6, et 38°,2. Le poumon gauche est dans le même état. La zone de matité plus étendue.

Traitement tonique; mais, M. V... ne peut absorber que de très faibles quantités de poudre de viande.

16 *décembre.* — Première injection de 1 centimètre cube d'hémocyne dans la région inter-scapulaire. Vin de peptone, poudre de viande, fer et sirop de morphine le soir.

Les piqûres sont continuées tous les trois jours, jusqu'au 22 décembre; tous les deux jours, ensuite, à la dose 1 centimètre cube, quelquefois 1 centimètre et demi; une seule fut de 2 centimètres.

24 *décembre.* — Constatation d'une escarre fessière à gauche. L'appétit est toujours nul; la poudre de viande difficilement absorbée. La congestion pulmonaire diminue. Poids : 72 kilogrammes.

28 *décembre.* — L'expectoration se modifie, les crachats cessent d'être muco-purulents, pour devenir moins abondants, muqueux et spumeux. Cette modification se fait graduellement.

A partir du 1er *janvier*, l'appétit revient, ainsi que le sommeil naturel, Le malade jusque-là alité se lève, mange des viandes rôties et du poisson, sans morphine. L'escarre fessière est en voie de cicatrisation.

24 *janvier.* — L'état général est très amélioré, la voix est redevenue plus nette, moins voilée. A droite, il existe encore quelques râles sous-crépitants et quelques craquements au sommet. A gauche, le gargouillement a presque disparu, on perçoit un souffle caverneux et la matité est diminuée en certains points. M. V... sent ses forces revenir, peut monter trois étages, l'appétit est complètement revenu, et il mange, dit-il, plus qu'avant sa maladie. Poids, 73 kilogrammes. Augmentation en dix jours, 1 kilogramme.

Les injections, au nombre de vingt, ont généralement été indolores. Deux cependant ont été suivies de sensations douloureuses persistant plus de vingt-quatre heures (dans un cas, trois jours), mais toujours sans aucune réaction locale. M. V... signale une démangeaison assez marquée dans toute la région injectée.

Cette démangeaison n'apparaît pas immédiatement, mais généralement atteint son acmé dix-huit ou vingt heures après l'injection.

III. — Observation I de M. Saint-Hilaire.

Le G... (Hippolyte), 29 ans, tourneur sur cuivre.

Antécédents héréditaires. — Père et mère vivants, en bonne santé, six frères et sœurs morts tout jeunes entre deux et trois ans. Deux frères encore vivants et en bonne santé.

Antécédents personnels. — A l'âge de un mois, Le G... a eu la variole; il en porte encore de fortes traces sur le visage.

Jusqu'au mois de septembre 1889, il a toujours eu une excellente santé; à cette époque il prend une bronchite intense à la suite d'un refroidissement.

Depuis ce moment, il ne cesse de tousser et de maigrir. Au mois de janvier 1890, la voix devient enrouée; c'est alors qu'il vient nous consulter.

Nous constatons l'existence d'une phtisie pulmonaire et laryngée assez avancée, pour laquelle nous prescrivons un régime tonique (arsenic, huile de foie de morue, etc.), et nous pratiquons des cautérisations laryngiennes avec une solution de chlorure de zinc au 1/50, deux fois par semaine.

Le malade s'est maintenu ainsi, continuant à travailler jusqu'au

mois d'octobre dernier sans aggravation bien évidente, mais aussi sans la moindre amélioration, même passagère.

A cette époque survient de la dysphagie; l'épiglotte, à peu près intacte jusqu'alors, devient rouge, infiltrée, et l'on peut observer quelques ulcérations sur son bord libre et sur la région aryténoïdienne gauche. La déglutition est très douloureuse, il est impossible au malade de manger, s'il n'a soin, quelques minutes avant, de se mettre à table, de toucher son larynx avec une solution de cocaïne.

L'expectoration est très abondante ; la toux survient par quintes et provoque souvent des vomissements; l'amaigrissement augmente tous les jours; la nuit, les sueurs sont très abondantes.

Le 5 *janvier*, nous nous décidons à traiter ce malade par des injections sous-cutanées d'hémocyne.

Les muqueuses conjonctivale et labiale sont très décolorées, de même la muqueuse du voile du palais, qui est complètement blanche.

Larynx. — L'épiglotte est très rouge, épaissie, presque immobile; sur sa face postérieure, un peu à gauche, on voit un sillon ulcéré qui part du bord libre et va jusqu'aux tubercules de Czermak. Les cordes vocales supérieures sont très rouges, très gonflées, recouvrent *complètement* les cordes vocales inférieures lorsqu'on fait prononcer au malade la lettre *è*.

Les cordes vocales inférieures, que l'on aperçoit seulement pendant l'inspiration, sont légèrement rosées, mais non ulcérées. La région aryténoïdienne est moins rouge que les cordes vocales supérieures, et légèrement gonflée.

La voix est un peu enrouée, la déglutition est douloureuse.

Poids 57 kil. 500.

Poumon. — A droite, en avant, matité complète depuis la clavicule jusqu'à deux travers de doigt au-dessus du mamelon.

En arrière. — Matité dans les fosses sus et sous-épineuses jusqu'à un centimètre au-dessus de la pointe de l'omoplate.

A l'auscultation. — Souffle caverneux, amphorique dans toute la partie supérieure du poumon, bruit de gargouillement très net, râles sous-crépitants au niveau du mamelon et de la fosse sous-épineuse.

A gauche. — Diminution de la sonorité dans les deux premiers espaces intercostaux et dans la fosse sus-épineuse, respiration rude et soufflante, expiration prolongée; on perçoit aussi quelques râles sous-crépitants.

5 *janvier.*	— Injection de.		1	centimètre cube
8	—	—	1	—
12	—	—	2	—
15	—	—	2	—
19	—	—	2	—
21	—	—	2	—
24	—	—	3	—

Toutes ces injections ont été complètement indolores ; elles n'ont amené ni la moindre rougeur de la peau, ni la moindre gêne pour le malade.

G... n'a rien changé à son régime antérieur ; il a continué à travailler comme par le passé ; il a cessé de prendre la créosote, et n'a rien conservé du traitement qu'il suivait depuis près d'un an que quelques gouttes de liqueur de Fowler.

24 *janvier* — Les forces du malade ont augmenté d'une façon très appréciable ; les sueurs nocturnes ont disparu ; son poids, actuellement de 60 kil. 500, a augmenté de 3 kilogrammes dans cette période de dix-neuf jours. La déglutition n'est plus douloureuse.

La toux et l'expectoration n'ont pas été modifiées.

Larynx. — L'épiglotte a repris l'aspect normal du côté droit ; sur sa partie gauche, elle est encore infiltrée ; le bord supérieur, d'où partait un sillon ulcéré, est cicatrisé ; mais sur la face postérieure de l'épiglotte on observe toujours l'ulcération que nous avons décrite, mais son étendue est beaucoup moindre.

La région aryténoïdienne est à peu près normale ; les cordes vocales supérieures, toujours infiltrées, ne recouvrent pas complètement les cordes vocales inférieures dont on aperçoit environ la moitié.

Poumons. — Mêmes signes qu'au début à l'auscultation et à la percussion.

IV. — Observation II de M. Saint-Hilaire.

Laverat, 52 ans, journalier.

Antécédents héréditaires. — Père mort jeune ; mère morte à 83 ans, le malade ne peut nous dire à quelles affections ils ont succombé.

Antécédents personnels. — A 23 ans, L... a eu une attaque de rhumatisme très légère qui a duré quelques jours seulement et n'a pas récidivé ; depuis lors, il a toujours eu une excellente santé jusqu'en 1888, époque à laquelle il a craché du sang à plusieurs reprises.

A la suite de ces hémoptysies, il s'est mis à tousser, il a éprouvé de la gêne respiratoire, la voix est devenue enrouée, néanmoins il a continué à travailler jusqu'au mois de juillet 1890 sans suivre aucun traitement. A ce moment l'appétit disparaît, la gêne respiratoire devient intense, la toux est fréquente et pénible, il se décide alors à venir nous consulter.

Nous constatons l'existence d'une tuberculose pulmonaire et laryngée, et nous prescrivons un régime tonique (arsenic, créosote, etc.). puis, toutes les semaines, nous pratiquons une cautérisation laryngienne avec une solution de chlorure de zinc au 1/50. Dans le courant du mois de septembre, la déglutition devient douloureuse, il est impossible au malade de manger, s'il n'a soin de toucher son larynx avec une solution de cocaïne quelques minutes avant de se mettre à table.

Jusqu'au mois de janvier, l'état du malade s'est continuellement

aggravé; il a beaucoup maigri, ses forces ont diminué, il a été à plusieurs reprises sur le point de quitter son travail, peu pénible cependant, et consistant à plier des livres chez un éditeur.

5 *janvier.* — Nous nous décidons à pratiquer chez lui des injections sous-cutanées d'hémocyne. A ce moment l'état du malade est très grave; il est facilement essoufflé et obligé de s'arrêter plusieurs fois lorsqu'il monte un étage. Le moindre effort et le moindre changement de température provoquent chez lui des quintes de toux très violentes qui sont parfois suivies de vomissements.

La nuit le malade tousse beaucoup et ne peut dormir, s'il n'a soin de prendre quelques cuillerées de sirop de chloral en se couchant.

L'expectoration est très abondante, les crachats sont épais et purulents; la voix est légèrement enrouée.

Examen du malade. — Les muqueuses conjonctivale et labiale sont décolorées, de même la muqueuse du voile du palais qui est complètement blanche. L'épiglotte, très gonflée, très épaissie, complètement immobile, a la forme d'un gros ovoïde à la surface duquel on observe de petits points faisant saillie et de petites ulcérations superficielles. Elle cache le larynx dont nous n'apercevons que la région aryténoïdienne qui est le siège d'un gonflement gélatineux prononcé, surtout à gauche.

Poumons :

A droite, en avant, légère submatité dans les deux premiers espaces intercostaux; en arrière, submatité dans la fosse sus-épineuse.

A gauche. Diminution de la sonorité dans les trois premiers espaces intercostaux et dans la fosse sus-épineuse.

A l'auscultaton, on observe, à droite, en avant, respiration soufflante, expiration prolongée et râles sous-crépitants fins dans les points où nous avons observé de la submatité.

En arrière, mêmes signes.

A gauche, respiration rude et soufflante, craquements humides surtout nombreux au niveau du tiers interne du deuxième espace intercostal. L'examen bactériologique nous révèle la présence de nombreux bacilles.

Poids : 52 kilogrammes.

Injection de 1 centimètre cube d'hémocyne au niveau de la région lombaire.

7 *janvier.* — Injection de 1 centimètre cube de sérum dans la région inter-scapulaire.

10 *janvier.*	— Injection de	. . . .	1	centimètre cube.
13	—	—	2	—
17	—	—	2	—
19	—	—	2	—
21	—	—	2	—
23	—	—	2	—

Ces injections n'ont provoqué ni douleur, ni rougeur aux points où elles ont été faites. Le malade nous dit que depuis 4 jours il n'éprouve aucune douleur pour avaler. Il n'a plus besoin, au moment de se mettre à table, de toucher son larynx avec une solution de cocaïne, ce qu'il avait été obligé de faire constamment depuis 4 mois. La déglutition à vide n'est plus douloureuse.

La toux cependant n'a pas diminué d'une façon appréciable; l'expectoration est aussi abondante, mais moins épaisse; en outre, le malade n'est plus aussi essoufflé; il peut monter jusqu'au troisième étage, qu'il habite, sans être obligé de s'arrêter. Il lui semble que ses forces ont augmenté; l'appétit est bon.

L'examen du malade, pratiqué à ce moment, révèle l'état suivant:

Poumons. — La percussion et l'auscultation nous donnent à peu près les mêmes symptômes que le 5 janvier. Les craquements du côté gauche sont cependant moins nombreux.

Larynx. — L'épiglotte a beaucoup diminué de volume, au moins de la moitié; elle n'est plus tout à fait immobile et se relève pendant l'examen laryngoscopique, nous permettant de voir le larynx dans son entier. La région aryténoïdienne est toujours le siège d'un gonflement gélatineux, surtout accentué à gauche; les bandes ventriculaires sont très gonflées et recouvrent en partie les cordes vocales inférieures. La voix n'a pas subi un changement bien appréciable : elle est toujours légèrement enrouée.

En résumé, durant cette période de 18 jours, les forces du malade ont augmenté d'une façon très appréciable, l'expectoration est devenue moins épaisse et nous avons vu disparaître un symptôme très pénible et qui durait depuis longtemps : la douleur pendant la déglutition.

L'état du larynx s'est amélioré d'une façon très notable, l'épiglotte a beaucoup diminué de volume, les petites ulcérations superficielles qui se trouvaient à sa surface ont disparu.

Poids : 54 kilogrammes. Par conséquent, il y a eu augmentation de 2 kilogrammes[1].

1. Si j'ai reproduit ces observations présentées à la Société de Biologie le 24 janvier 1891, c'est à cause de l'intérêt qu'elles présentent dans l'histoire de la sérothérapie. Elles constituent les premiers exemples de cette méthode, inaugurée par moi dès cette époque pour la tuberculose en 1890. On sait les admirables résultats qu'elle a donnés plus tard à Behring et à Roux dans le traitement de la diphtérie. Il convient d'ajouter que, quelques semaines après cette remarquable amélioration, la maladie reprenait son cours, et que les injections ultérieures restèrent sans effet. Un grand nombre d'autres malades, traités ainsi, ont été rapidement améliorés ; mais cet heureux effet n'a été que passager. Les résultats de Maragliano, en 1896, ne semblent malheureusement pas bien meilleurs que les nôtres. Mais l'amélioration des premiers jours est si éclatante que nous ne croyons pas que la sérothérapie ait dit son dernier mot dans le traitement de la tuberculose. (Ch. R. 1898.)

LXXIII

DE LA CONTRACTION MUSCULAIRE ANÆROBIE

Par MM. André Broca et Charles Richet.

CHAPITRE PREMIER

Introduction.

Alors que tant d'auteurs se sont occupés de la contraction musculaire normale, l'étude de la contraction musculaire se produisant chez les homéothermes quand l'oxygène fait défaut n'a guère été entreprise. Pourtant on pouvait espérer trouver là quelque relation intéressante et imprévue entre le travail du muscle et l'état anaérobie dans lequel il se trouve.

Nous proposons d'appeler *contraction anaérobie* cette contraction musculaire qui se produit pendant l'asphyxie de l'animal, ou mieux encore pendant que le muscle ne trouve plus dans le liquide qui l'irrigue une quantité d'oxygène qui puisse suffire aux échanges chimiques nécessaires au dégagement d'énergie mécanique.

Si nous adoptons ce terme de contraction anaérobie, c'est

que l'état aérobie ou anaérobie de la cellule vivante paraît être bien décidément une des conditions fondamentales de sa vie. C'est l'absence ou la présence d'oxygène qui fait sa mort ou sa vitalité; de sorte qu'en donnant de l'importance, — et une importance prépondérante, — à cette condition aérobie ou anaérobie de la fibre musculaire, nous faisons rentrer la fonction des muscles dans une des lois les plus générales de la biologie.

Deux méthodes se présentent pour l'étudier. C'est ou bien de priver le muscle de sang par l'anémie, ou bien de priver le sang d'oxygène par l'asphyxie. Mais l'anémie du muscle n'est peut-être pas tout à fait identique à l'asphyxie; car, dans le cas d'asphyxie, la circulation sanguine persiste, et on peut considérer comme négligeables les changements dus aux échanges sanguins autres que l'hématose pulmonaire. La circulation continue à se faire chez l'animal asphyxié, et il n'y a de changements que dans l'absortion d'oxygène et le départ de CO^2 qui ne peuvent plus s'effectuer. Au contraire, dans la circulation sanguine interrompue, il y a défaut des subsistances nutritives fournies par le sang, et probablement le phénomène est plus complexe. Nous nous contenterons ici de montrer quelles modifications l'asphyxie apporte à la contraction musculaire. C'est ce que nous appellerons la contraction anaérobie par asphyxie.

CHAPITRE II

Technique et méthodes.

La technique expérimentale porte sur l'enregistrement de la courbe musculaire d'une part, et, d'autre part, sur les conditions de l'asphyxie. Peu de mots suffiront pour l'exposer.

Nous avons fait toutes nos expériences sur le chien, et nous avons choisi le jambier antérieur. Deux électrodes étaient fixées dans le muscle; une en haut, une en bas. [Le courant électrique était le courant secondaire développé par l'interruption d'un courant primaire dû à deux accumulateurs.] Les interruptions étaient lentes (alternativement clôture et rupture)[1], se succédant avec une fréquence d'environ quarante-cinq par minute; condition favorable à l'achèvement complet d'une secousse avant que la secousse suivante ait commencé.

Pour ne pas avoir de mouvement autre que celui du muscle, nous fixions par des clous la peau de la jambe du chien sur la table, de manière à le maintenir en immobilité absolue. Le tendon d'Achille était sectionné, afin qu'il n'y eût pas de mouvements, réflexes ou autres, dus à la contraction des muscles antagonistes. Quant au mouvement enregistré, c'était naturellement celui du tarse autour de l'articulation tibio-tarsienne. Le mouvement était transmis à un tambour à levier qui faisait l'inscription. Le poids à supporter variait entre 50 et 150 grammes, suivant la taille du chien.

Dans nos expériences faites sur la langue, la tête de l'animal était solidement fixée; la gueule largement ouverte. A la langue, qui pendait au dehors, on attachait un fil portant un poids et actionnant un tambour à levier donnant l'inscription graphique. Le poids était, en général, le même pour le muscle jambier et pour la langue. On pouvait, par des courants en dérivation, exciter simultanément l'un et l'autre muscle, de manière à avoir des excitations électriques égales en fréquence et en intensité.

Pour anesthésier les chiens expérimentés, nous avons employé tantôt le chloral, tantôt le chloralose. Mais le chlo-

1. Dans ces conditions, le courant primaire dure très peu de temps, et les courants induits de fermeture et de rupture se succèdent instantanément. Le second seul a une action efficace sur les muscles, qui donnent alors quarante-cinq secousses par minute, toutes bien nettes et distinctes l'une de l'autre.

ralose est bien préférable ; car, tout en amenant l'anesthésie, il n'abaisse pas la pression artérielle, et la résistance du cœur n'est pas troublée. Au contraire, le chloral rend le cœur très fragile. La dose nécessaire de chloralose est d'environ 0gr,12 par kilogramme d'animal. Comme la solution de chloralose est de 8 grammes par litre, on voit que, pour un chien de 10 kilogrammes, ce qui est la moyenne générale des chiens sur lesquels nous opérions, il fallait faire, au préalable, l'injection intra-veineuse de 200 centimètres cubes de liquide. Mais c'est là un chiffre plutôt fort ; et, en tout cas, l'introduction de cette quantité de liquide n'exerce aucune influence défavorable sur les fonctions du cœur et de la respiration.

La trachée était ouverte avec un tube portant un robinet qu'on pouvait fermer pour déterminer l'asphyxie. La respiration artificielle étant toute prête, on pouvait, au moment voulu, cesser l'asphyxie et faire respirer le chien par la trachée avec le soufflet de la respiration artificielle. Alors, quand la température de l'animal est, comme dans la plupart des cas, aux environs de 35° et 36°, l'asphyxie peut durer cinq, six ou sept, voire même huit minutes. [Pour plus de détails, voir plus haut le mémoire de l'un de nous : *La mort du cœur dans l'asphyxie.*] Il n'y a presque pas de réaction générale, vu l'état anesthésique de l'animal. Les seuls phénomènes extérieurs de l'asphyxie se traduisent par une accélération, puis un ralentissement, puis un arrêt des mouvements respiratoires. Quant au cœur, il s'accélère d'abord, et sa force augmente ; puis ses mouvements se ralentissent énormément, jusqu'à atteindre le chiffre très faible de trois ou quatre par minute ; puis ils s'accélèrent, ce qui est le signal d'une mort prochaine, et ce qui nécessite alors, si l'on veut conserver l'animal, le prompt emploi de la respiration artificielle.

CHAPITRE III

Des phénomènes de la contraction anaérobie.

Si, dans les conditions que nous venons d'indiquer, on excite le muscle jambier d'un chien respirant régulièrement, (soit par la respiration spontanée, soit par la respiration artificielle) on voit que la contraction des muscles reste parfaitement régulière, avec une stabilité qui lasse la patience de l'observateur. En une heure, en deux heures, elle ne se modifie pas, ou à peine. Autrement dit, il n'y a pas de fatigue dans le muscle soumis à des contractions régulières, rythmées, quand il est traversé par du sang convenablement oxygéné.

Mais tout change si l'asphyxie générale empêche le muscle de recevoir de l'oxygène pendant sa contraction.

Supposons une asphyxie quelque peu prolongée, avec des courants électriques assez forts (2 accumulateurs et n° 6 de la bobine de Du Bois-Reymond) et un poids tenseur de 100 grammes.

Vers la première et la deuxième minute, si quelque modification s'observe, c'est plutôt un accroissement dans l'excitabilité du muscle. Encore ne l'observe-t-on pas toujours (voy. fig. 29).

Vers la troisième et la quatrième minute, au moment où les mouvements respiratoires commencent à se ralentir, alors les contractions s'affaiblissent, et vers la huitième minute elles sont devenues très faibles, aussi bien pour la langue que pour le jambier (fig. 30).

Dans quelques cas, si l'excitant électrique a été fort, et l'asphyxie complète, les secousses sont presque imperceptibles, et la contraction est si faible qu'elle ne peut plus déterminer la plus légère élévation du poids qu'elle doit soulever (par exemple, fig. 32).

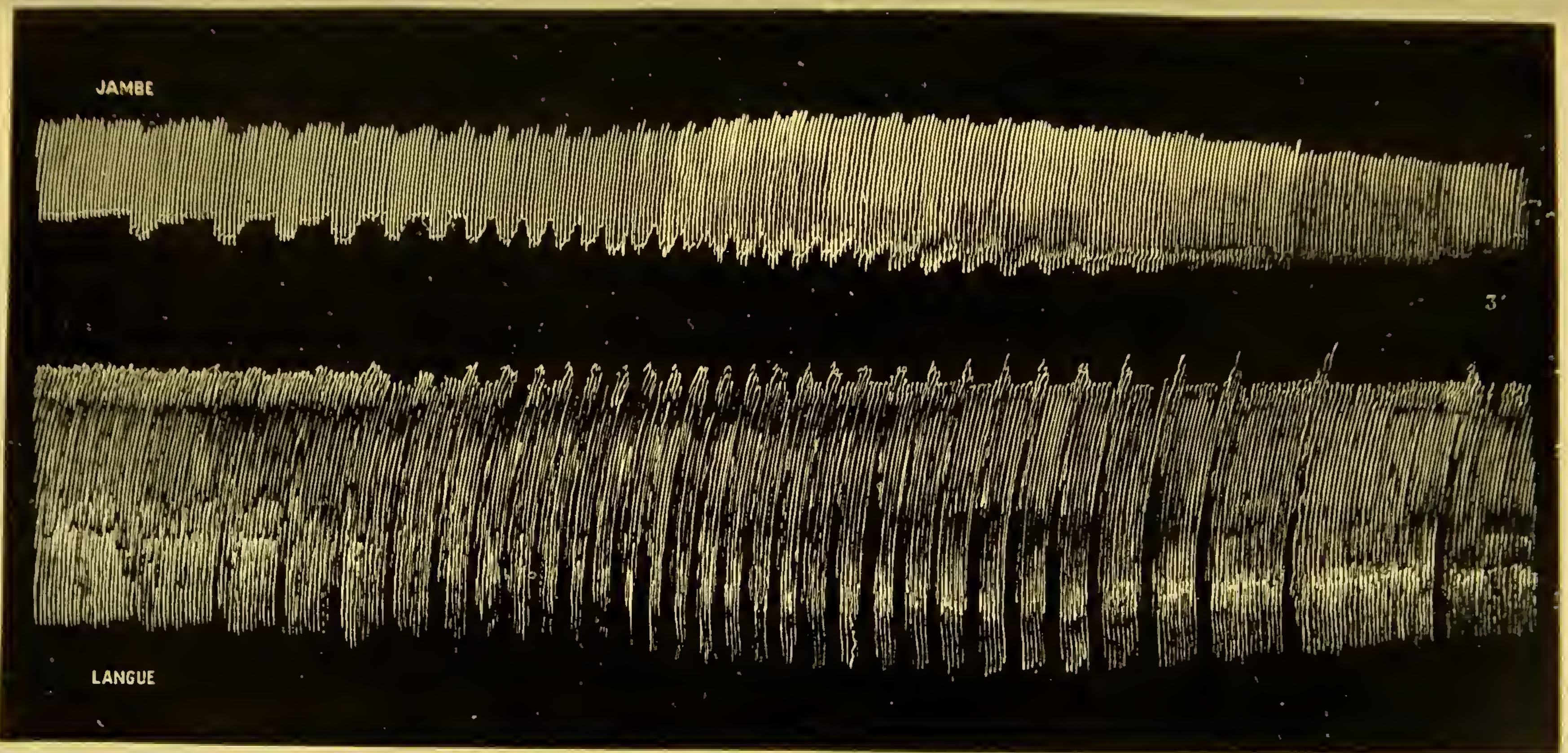


Fig. 29. — Accroissement de l'excitabilité par l'asphyxie.

Le graphique commence avec l'asphyxie qui dure trois minutes. Les grandes oscillations marquent les mouvements respiratoires. En haut jambier antérieur; en bas langue. On voit qu'au commencement de la seconde minute l'excitabilité des deux muscles a augmenté.

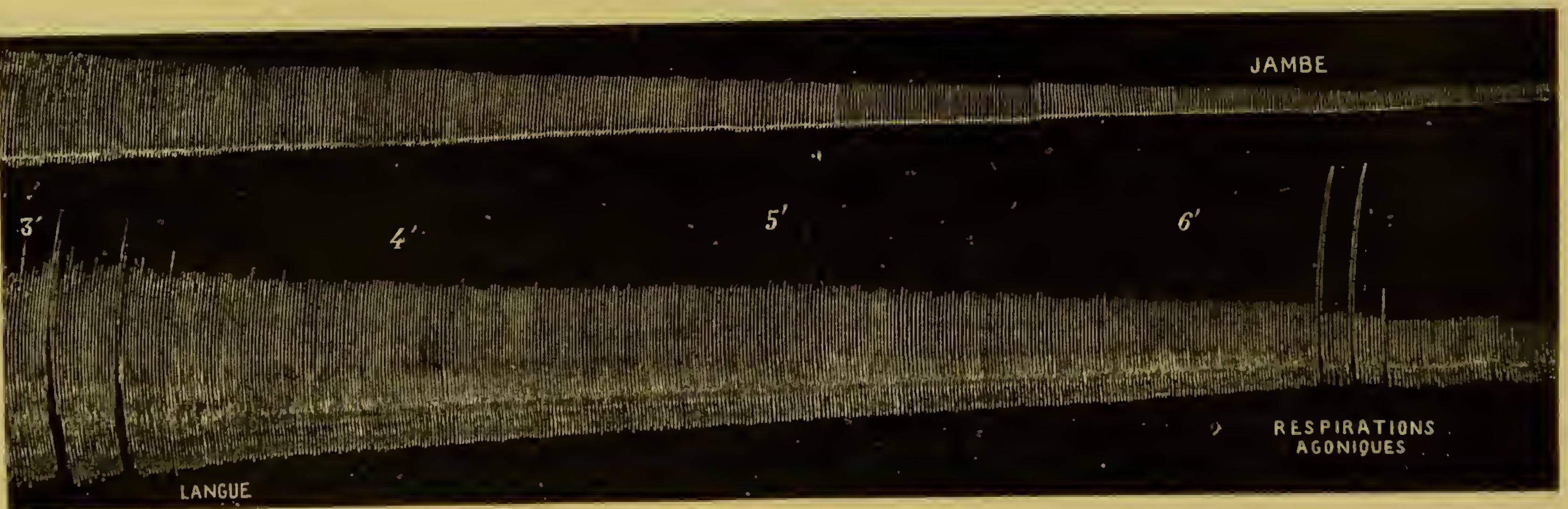


Fig. 30. — Affaiblissement de la secousse par les progrès de l'asphyxie.

En bas langue; en haut jambier. Autre expérience que dans la figure 1. *Asphyxie de la 3ᵉ à la 7ᵉ minute.* Sur la ligne inférieure, on voit, au milieu de la 6ᵉ minute, les respirations agoniques. Les respirations spontanées ont cessé vers le commencement de la 3ᵉ minute.

Si l'asphyxie a été prolongée assez pour que le cœur ne puisse pas recouvrer sa contractilité, autrement dit, si elle a eu pour conséquence la mort de l'animal, c'en est fait de la contractilité, qui ne reviendra plus. Elle disparaîtra plus lentement dans le muscle de la langue que dans les autres muscles, mais elle ne tardera pas, au bout de douze à quinze minutes, à disparaître, dans la langue comme dans la jambe, totalement (fig. 31 et 32).

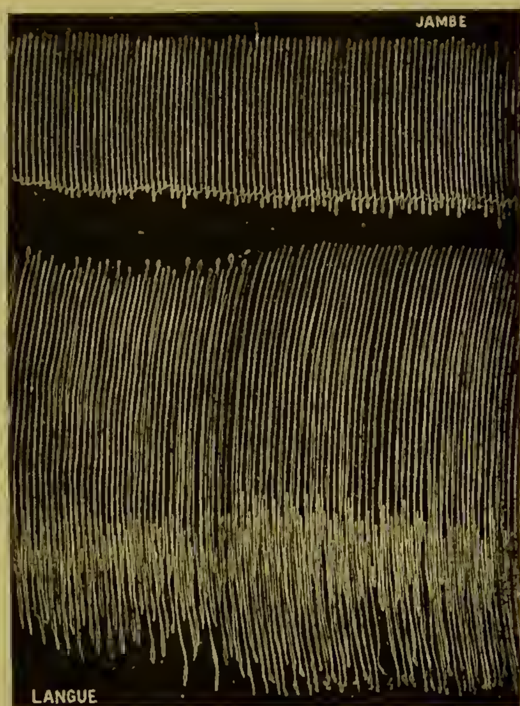


Fig. 31. — Autre expérience. Début de l'asphyxie.
En bas langue; en haut jambier.

Au contraire, si la circulation n'est pas arrêtée, dès que le sang oxygéné va circuler dans le muscle, on verra revenir la contractilité, en même temps que l'oxygène du sang dans le muscle.

Ce retour de la contractilité n'est pas instantané. Quand on a fait la respiration artificielle pendant une demi-minute environ, les muscles continuent à s'affaiblir, et la courbe descendante s'accentue; puis, tout d'un coup (fig. 34), elle cesse, et très rapidement le muscle redevient contractile. Ce retard est facile à expliquer; car il faut un temps appréciable, non seulement pour que le sang se charge d'oxygène, mais encore pour que ce sang oxygéné passe du cœur dans l'aorte, et, de là, dans les artères irriguant les muscles.

A vrai dire, si la contractilité revient, *elle ne revient jamais à son état primitif.* Le muscle qui a donné une série de contractions anaérobies est épuisé pour longtemps. Il faut

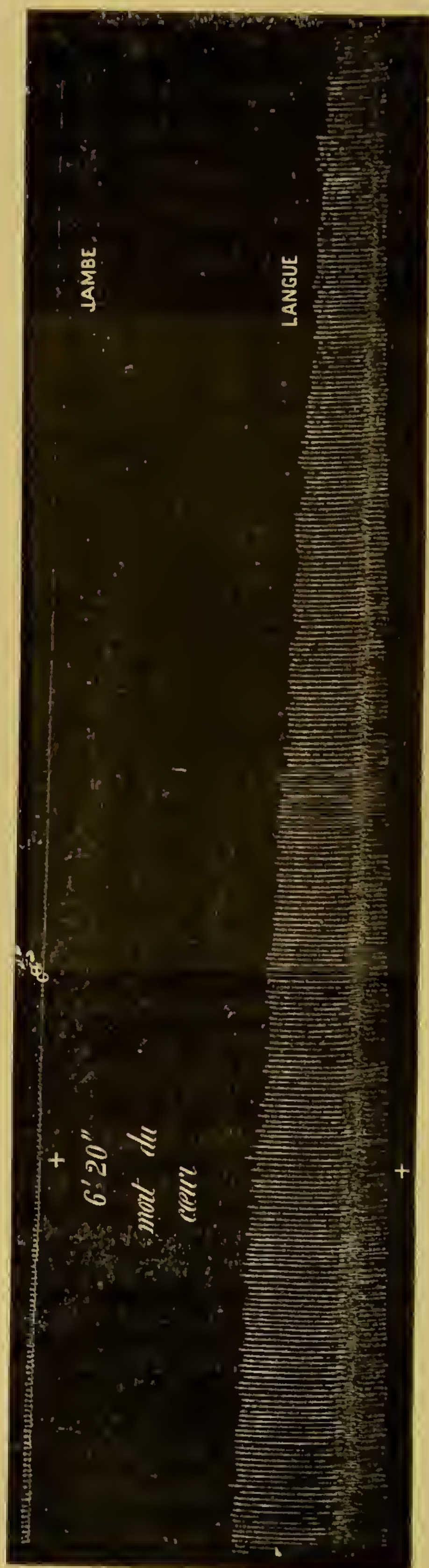


Fig. 32. — Même expérience que figure 3.

Six minutes vingt secondes après l'asphyxie, on constate que l'animal est mort. La langue se contracte plus longtemps que le muscle de la jambe, mais elle continue à mourir. Les contractions de la jambe, à la fin de l'asphyxie (six minutes) sont presque imperceptibles.

attendre une heure, deux heures, trois heures même, pour que la contraction soit revenue à son état primitif. Ou plutôt, nous n'avons jamais eu la patience d'attendre assez longtemps, sans expériences nouvelles, pour permettre au muscle de recouvrer, dans son intégrité, toute la force contractile qu'il avait au début. Ce sont, d'ailleurs, surtout les premières contractions qui se sont affaiblies sans retour; car, après une ou deux périodes d'asphyxie, le muscle arrive à un état tel que, lorsque le sang revient, il recouvre à peu près la contractilité qu'il avait avant la dernière période d'asphyxie.

Autrement dit, et pour expliquer ce phénomène qui pourrait paraître obscur, si, avant toute asphyxie, la contraction pro-

duite par un induit donné est égale à 10, pour tomber à la fin de l'asphyxie à 1, elle peut revenir à 8 au bout d'un quart d'heure, par le fait de l'irrigation d'un sang oxygéné ; mais elle ne reviendra jamais à 10 dans le cours de toute l'expérience, si prolongée qu'elle soit. Par le fait d'une nouvelle asphyxie, la contractilité redeviendra égale à 1, puis

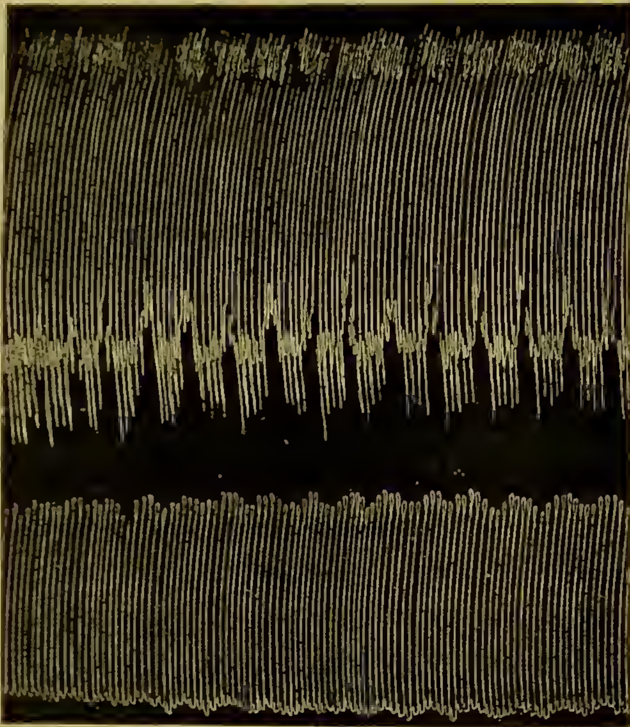


Fig. 33. — Autre expérience. Première minute de l'asphyxie.

En haut contractions de la langue ; en bas contractions de la jambe. Les irrégularités rythmiques des contractions de la langue sont dues aux efforts inspiratoires.

pourra remonter, avec le retour du sang, jusqu'à 7,5, et à partir de ce moment, à peu près un quart d'heure après les diverses asphyxies qu'on lui fera subir encore, le muscle reviendra aux environs de 7,2 ou de 7, sans pouvoir dépasser cette limite, sans jamais revenir à 7,5, et encore moins à 8 ou 10.

Mais, pour observer cette contractilité de retour, il est indispensable que l'asphyxie ait été maintenue un temps convenable ; car si, alors que le muscle se contracte encore avec quelque force, on laisse revenir l'oxygène aux poumons,

les effets sont peu marqués. Alors, à peu de chose près, quand le sang revient, la contractilité revient aussi à son état primitif. Au contraire, quand l'asphyxie a duré très longtemps, juste assez pour que la respiration artificielle puisse sauver l'animal, la contractilité est complètement épuisée, et le muscle est vraiment mort pour un temps très long.

De là cette conclusion importante que ce qui épuise surtout le muscle, c'est la contraction sinon complètement, au moins partiellement anaérobie. A mesure que l'oxygène fait plus complètement défaut, les contractions sont de plus en plus offensives et mortelles pour le muscle. On sait que, dans les derniers moments de l'asphyxie, il n'y a plus du tout d'oxygène dans le sang, même artériel; c'est alors que les contractions exercent une influence funeste.

On peut formuler ces faits d'une autre manière. Une contraction aérobie est absolument inoffensive; une contraction à demi aérobie est peu offensive; et enfin une contraction presque totalement anaérobie est très offensive.

Une autre condition a aussi une grande influence sur le résultat, c'est la grandeur du travail produit pendant l'asphyxie. Si, en effet, l'excitation employée est faible, l'épuisement est faible, et la reconstitution rapide. Il est nécessaire que l'excitation atteigne une certaine valeur pour amener l'épuisement total et définitif.

CHAPITRE IV

Des différences entre la contraction musculaire anaérobie des muscles de la langue et celle des muscles de la jambe.

Tout ce que nous venons de dire s'applique plus spécialement aux muscles de la jambe; mais, ainsi qu'on peut le voir sur les figures 32, 33, 34, 35, 36, les muscles de la langue ne

se comportent pas tout à fait de la même manière. Il y a assurément une même période d'excitabilité accrue, puis d'excitabilité décroissante; mais la période de retour est très différente. La langue revient très vite après l'asphyxie. Déjà, sur l'animal mort, on peut constater que la persistance de l'excitabilité de la langue est bien plus grande que celle des autres muscles. Une série d'excitations, commencées immédiatement après la mort, épuise définitivement les muscles de la jambe en trois à dix minutes, tandis qu'il faut quinze minutes ou vingt-cinq minutes pour épuiser définitivement le muscle de la langue.

On verra dans la figure 34 que le muscle de la jambe a cessé toute contracti-



Fig. 34. — Même expérience que la figure 33.

En haut langue; en bas muscle jambier. Le graphique commence sept minutes trente secondes après le début de l'asphyxie. Au début de la huitième minute, respirations agoniques. A 8 h. 45 m. on rétablit la respiration artificielle. Les muscles continuent à s'affaiblir. Mais, une demi-heure après, ils reprennent leur contractilité : la langue définivement, le muscle de la jambe très faiblement, et pour un temps assez court. Deux minutes après la respiration artificielle, on voit revenir la respiration spontanée.

lité après la mort, tandis que la langue a encore relativement une certaine force contractile.

Mais c'est surtout la figure 34 qui est instructive à cet égard. En A, le sang revient, et, une demi-minute après, l'excitabilité de la langue s'accroît rapidement pour devenir

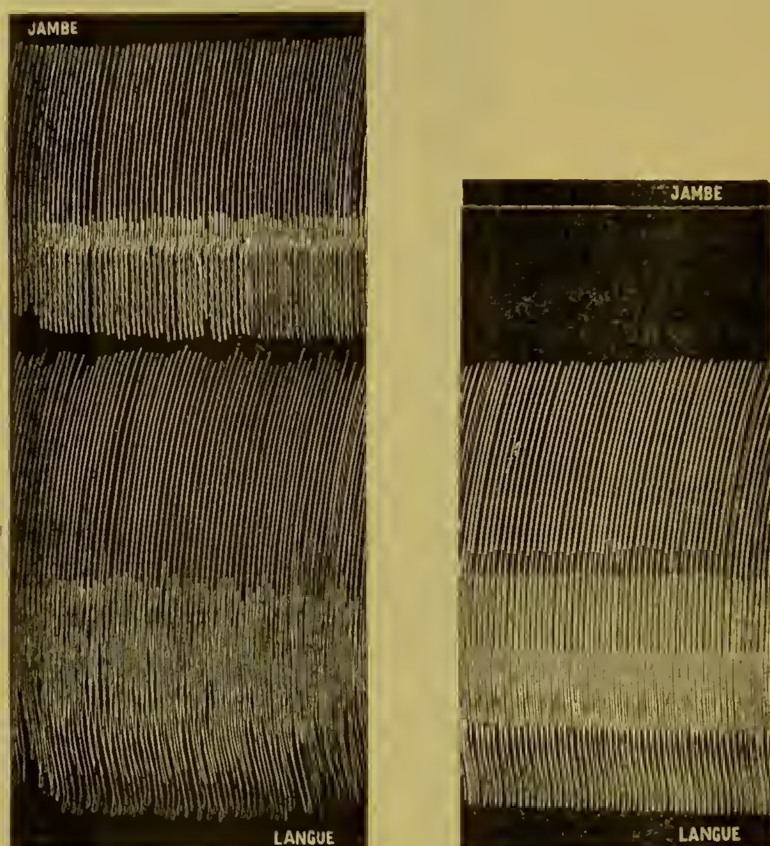


FIG. 35 et 36. — Contractions de la langue et de la jambe.

En haut jambe ; en bas langue. La figure 7 montre les contractions avant l'asphyxie ; la figure 8 les montre après plusieurs asphyxies successives. La jambe est complètement épuisée, tandis que la langue est encore très contractile.

assez vite de plus en plus grande. Au contraire, le jambier est définitivement paralysé. A vrai dire il présente, un peu de temps après l'asphyxie, quelque léger accroissement d'excitabilité ; mais bien vite cette contractilité de retour disparaît pour être réduite à rien.

Les figures 35 et 36 indiquent mieux encore le même phénomène. La figure 35 représente l'état de la contractilité com-

parée des deux muscles au début de l'expérience, jambe et langue. La figure 36 montre ce qu'ils sont devenus après quelques asphyxies prolongées, pendant lesquelles on ne cessait pas de provoquer des contractions du muscle. On voit que le muscle de la jambe est devenu absolument inerte, tandis que le muscle de la langue donne encore de grandes et fortes contractions. Pourtant l'excitation était la même pour les deux muscles.

(Pour assurer cette condition et pouvoir inscrire les contractions simultanément, les deux muscles étaient placés en série sur le secondaire de la bobine, leurs deux bases étant reliées par un fil sans self-induction pour éviter les contractions généralisées.)

Il arrive même ceci, c'est que, après deux ou trois asphyxies, le jambier est devenu complètement *inexcitable*, ce qui fait un contraste saisissant avec la langue, qui est restée tout à fait contractile, et aussi avec tous les autres muscles de l'organisme, qui ont conservé leur contractilité. En effet, l'asphyxie seule ne suffit pas à épuiser un muscle, il faut encore qu'il y ait eu, pendant l'asphyxie, excitations électriques et contractions musculaires.

Voici comment nous avons été amenés à faire cette constatation : dans une série de recherches, communiquées sommairement à la Société de Biologie, et sur lesquelles nous nous proposons de revenir, nous avions démontré que les muscles des animaux refroidis, ou mieux encore les muscles anémiés par la compression ou la ligature de l'aorte, donnent une variation thermique négative au début de la contraction. Par des mesures thermo-électriques assez délicates, nous avons pu nettement établir les conditions dans lesquelles elle peut s'observer. Nous avons alors voulu voir si sur la langue on ne le trouverait pas, ainsi que dans les autres muscles. Cette recherche exigeait un appareil instrumental assez compliqué, car il fallait mettre la langue de l'animal dans un milieu de température à peu près égale à celle du

sang. Nous plaçons la tête et la langue de l'animal dans une enceinte portée à la température du corps, enceinte humide pour éviter toute évaporation à la surface de la muqueuse. Or, dans ces conditions, nous n'avons pu voir d'une manière nette la variation thermo-négative, ou plutôt nous avons constaté que cette variation thermo-négative n'existait pas, en général, dans la langue.

En examinant la contractilité du muscle jambier, excité alors, nous constatâmes qu'il avait perdu sa contractilité, tandis que la langue l'avait conservée. C'est alors que nous avons pensé à enregistrer la courbe des contractions de l'un et l'autre muscle chez les animaux refroidis.

Or, chez les chiens refroidis à 28° environ, le muscle jambier perd sa contractilité très vite, tandis que la langue reste excitable ; il y a donc un rapport entre la contractilité et la variation thermique négative ; celle-ci apparaissant quand la contractilité s'affaiblit, et, au contraire, n'étant pas perceptible quand la contractilité est à peu près intacte.

En poussant plus loin cette étude, nous avons été amenés à envisager la question autrement. En effet, si, sur des animaux refroidis, on fait la respiration artificielle, la contractilité des muscles disparaît infiniment moins vite. Malgré l'abaissement de la température organique (25° et même 19° dans un cas exceptionnel), les chiens gardent la même contractilité pour la jambe et pour la langue, si on pratique la respiration artificielle, de manière à saturer le sang d'oxygène. Il paraît donc évident que c'est la saturation incomplète du sang en oxygène chez les animaux refroidis qui est la cause principale de la perte de la contractilité musculaire. *A posteriori* nous avons vérifié cette hypothèse, en déterminant l'asphyxie chez des chiens dont la température était normale. La contractilité des muscles de la jambe disparaît quand l'asphyxie est poussée suffisamment loin.

En tout cas, chez l'animal refroidi (bien entendu quand on ne fait pas la respiration artificielle), la langue se comporte

autrement que les autres muscles; après une série prolongée de secousses, elle reste contractile, alors que les autres muscles sont épuisés. C'est là un fait digne d'être noté, car l'importance de la langue est plus grande peut-être que celle des autres muscles de l'organisme (mastication, déglutition, respiration), et c'est peut-être pour que les fonctions importantes auxquelles elle préside ne soient pas facilement abolies par le froid que la Nature lui a donné une force de résistance aux causes de destruction plus grande qu'aux autres muscles.

Pour expliquer cette différence, on peut faire trois hypothèses. Ou bien c'est une diversité dans la fibre musculaire elle-même. On sait que les muscles d'un même animal sont souvent très différents, comme l'un de nous l'a montré pour l'écrevisse, comme Ranvier l'a montré pour le lapin; de sorte qu'il est très possible que cette variation dans la résistance soit due à une différence fonctionnelle intime. C'est même, selon nous, l'hypothèse la plus vraisemblable. On peut attribuer aussi (deuxième hypothèse peu vraisemblable) une certaine importance à la circulation du sang, beaucoup plus active dans la langue que dans tout autre muscle. Enfin, il est possible qu'à travers la muqueuse linguale, assez mince, il se fasse encore, entre le muscle et l'air extérieur, une hématose suffisante pour empêcher l'asphyxie totale du muscle de se produire, condition nécessaire, ainsi que nous l'avons vu, pour que l'épuisement de la contractilité soit total.

On pourrait juger la question en plaçant la langue et la tête de l'animal dans l'hydrogène ou dans l'azote, de manière à vérifier si cette dernière hypothèse est admissible.

CHAPITRE V

Des causes de l'épuisement des muscles par la contraction anaérobie.

Il faut maintenant se demander pourquoi la contraction anaérobie épuise si rapidement et si complètement le muscle. Certes, il est facile de comprendre, d'après ce que nous savons des échanges chimiques pendant la contraction musculaire, que l'oxygène soit nécessaire pour que la contraction ait lieu. Le travail du muscle est produit par une transformation chimique, dont les derniers termes sont une production de CO^2 et une absorption d'O, sans doute combustion des hydrates de carbone; de sorte que si, pour une cause ou pour une autre, l'oxygène vient à faire défaut, la combustion ne peut plus se produire, et par conséquent, la contraction.

Mais, si l'épuisement momentané par la contraction aérobie s'explique bien, on est beaucoup plus embarrassé pour trouver la cause de sa prolongation. Tant que l'asphyxie dure, on comprend que le muscle perde sa contractilité. Mais quand l'asphyxie a cessé, lorsque le sang est redevenu oxygéné, et que l'hématose paraît complète, pourquoi, avec le retour de l'oxygène, n'y a-t-il pas retour de la contractilité?

Or cette contractilité ne revient pas, ou du moins ne revient que très lentement. Il y a donc eu, par le fait des contractions anaérobies, altération profonde de la fibre musculaire.

On a deux explications à en donner, et il ne nous paraît pas qu'on puisse en trouver une troisième.

Ou bien, par la contraction anaérobie, des substances toxiques se sont produites qui ont empoisonné d'une manière durable la fibre musculaire.

Ou bien, par la contraction anaérobie, des substances ont

été détruites, qui sont indispensables à la fonction musculaire normale, et la réparation ne peut se faire que très lentement.

C'est à peu près le même problème qui se pose dans l'étude de quantité de phénomènes microbiens. Un microbe végétant dans un bouillon de culture, au bout de quelques générations, finit par périr. Est-ce par production de substances qui lui sont nocives? Est-ce par destruction de certaines substances qui lui sont nécessaires? On sait que Pasteur semble avoir résolu définitivement la question dans le sens de la première hypothèse. Le microbe meurt parce qu'il fabrique des poisons.

Au point de vue de la biologie générale, il semble donc préférable d'adopter l'hypothèse suivante : le muscle, quand il se contracte sans oxygène, produit des substances toxiques, mais l'oxygène les détruit aussitôt et les rend inoffensives au moment même où elles se produisent. Quand il y a asphyxie, elles ne sont pas détruites, et elles peuvent alors se fixer sur les éléments musculaires qu'elles intoxiquent gravement.

Mais ce n'est qu'une hypothèse, et il sera nécessaire de la confirmer par des expériences directes.

Quoi qu'il en soit, nous pensons avoir bien établi ce fait de la nocivité des contractions anaérobies, et nous le formulerons, en résumé, de cette manière :

Lorsqu'un muscle se contracte en présence d'une quantité d'oxygène nulle ou insuffisante, il perd rapidement et pour longtemps sa fonction contractile.

LXXIV

LA MORT DU CŒUR DANS L'ASPHYXIE

CHEZ LE CHIEN

Par M. Charles Richet.

Dans ce mémoire, j'étudierai plusieurs questions assez différentes ; d'abord l'influence que la température organique exerce sur la durée des phénomènes cardiaques dans l'asphyxie ; en second lieu, l'influence que la rapidité des mouvements du cœur exerce sur la durée de l'asphyxie ; en troisième lieu, les phénomènes post-asphyxiques, et enfin les rapports de la respiration agonique avec la circulation.

CHAPITRE PREMIER

Procédés expérimentaux.

Pour analyser l'asphyxie et les phénomènes cardiaques qu'elle entraîne, le chloralose fournit un excellent moyen d'étude. En effet, si l'on injecte une solution aqueuse de chloralose contenant 8 grammes par litre dans les veines d'un

chien, de manière à introduire une dose de 0gr,15 environ de chloralose par kilogramme de poids vif, on a un animal profondément anesthésié, mais respirant spontanément et ayant une pression artérielle élevée. Le cœur ne semble pas du tout atteint par l'intoxication chloralosique; si bien qu'il possède tous ses réflexes normaux et que sa vitalité n'est pas troublée.

On peut donc, sans craindre de faire souffrir l'animal — puisque l'anesthésie est complète, sans avoir à se préoccuper des mouvement de défense — puisqu'il est à peu près immobile, étudier méthodiquement les phénomènes qui se passent du côté de la respiration et du côté du cœur[1].

Selon la dose, le chloralose amène le refroissement plus ou moins rapide. A des doses inférieures à 0gr,15 par kilogramme, le frisson n'est pas aboli, de sorte que le chien qui a commencé à se refroidir se met à frissonner quand sa température organique est de 34° environ : alors il se réchauffe, ou du moins il ne descend plus que lentement au-dessous de 34°. Au contraire, si la dose de chloralose est supérieure à 0gr, 15 par kilogramme, ne pouvant plus frissonner, il ne se réchauffe plus, et continuellement sa température descend, jusqu'à une température très basse.

Quand la température est au-dessous de 28° et que la dose de chloralose a atteint 0gr,18 par kilogramme, alors il est prudent de pratiquer la trachéotomie et de faire la respiration artificielle. En effet, les chiens fortement refroidis et chloralosés ont une respiration faible et lente, de plus en plus lente, qui finit parfois par s'arrêter si l'on n'y prend garde.

Je n'insisterai pas sur l'évolution des phénomènes asphyxiques. Elle a été très bien décrite par nombre d'auteurs[2];

1. Je rappellerai que sur les animaux curarisés on peut étudier les phénomènes respiratoires, et que d'ailleurs on opère sur des animaux qui souffrent. D'autre part, chez les animaux chloralisés, il n'y a plus aucun réflexe, et le cœur est énormément affaibli, avec une pression artérielle très basse.

2. Entre autres par Simon Fredericq. (*Travaux du laboratoire de physiologie de L. Fredericq.*)

elle se compose, au moins chez le chien chloralosé, de trois périodes principales :

α. *Période respiratoire.* — La respiration continue, puis devient de plus en plus lente, puis s'arrête.

β. *Période de ralentissement du cœur.* — Le cœur bat alors

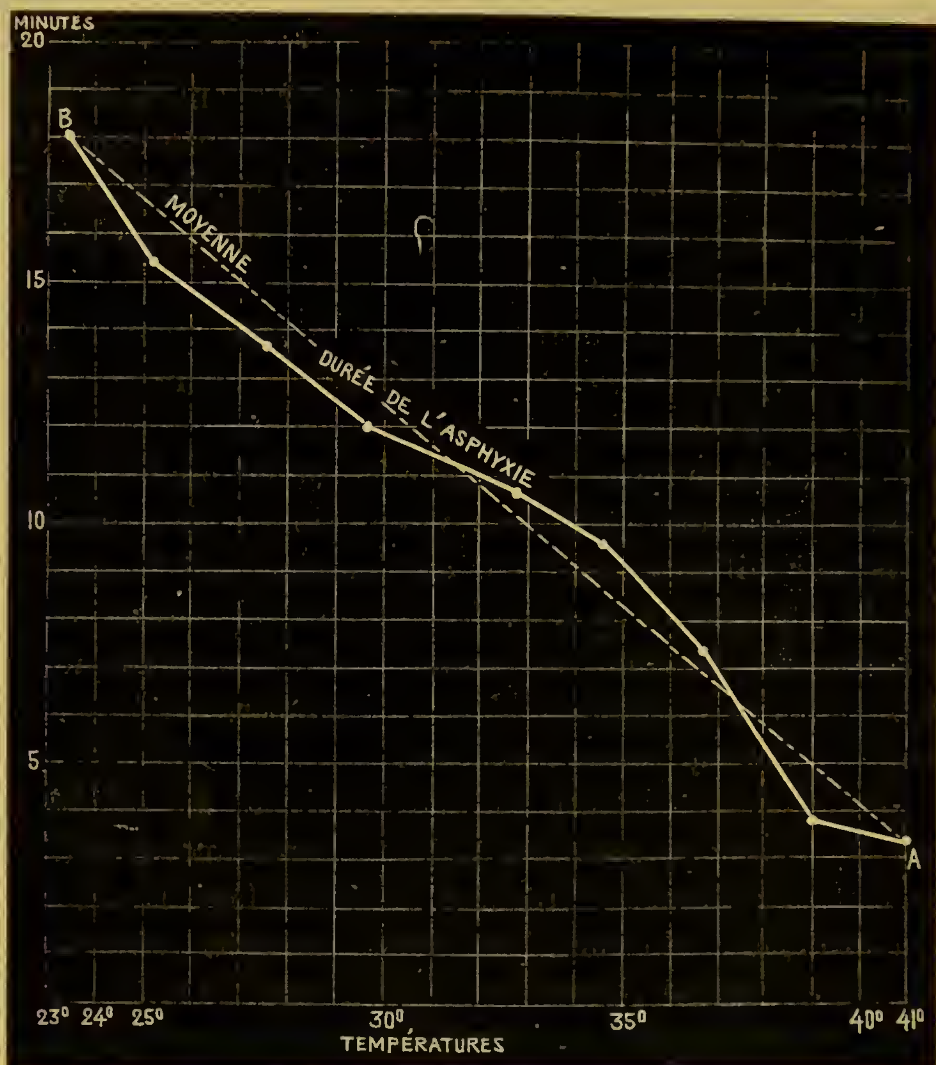


Fig. 37. — Influence de la température sur la mort du cœur dans l'asphyxie.

Graphique résultant de la moyenne de vingt-sept expériences. A la ligne des x, sont marquées les températures. A la ligne des y, les temps en minutes. Les temps sont comptés depuis le moment où la trachée est ouverte jusqu'au moment où le cœur s'accélère, accélération qui précède immédiatement la mort.

que toute respiration a cessé. Les réflexes au début de cette période, ne sont pas abolis ; mais ils disparaissent à la fin.

γ. *Période d'accélération du cœur.* — Après cette accélération du cœur, le cœur diminue de force, puis, très rapidement, s'affaiblit jusqu'à mourir.

Sur un chien qui peut servir de type, dont la température était de 36°,5, la période respiratoire (α) a duré vingt-six minutes six secondes ; la période de ralentissement cardiaque (β) a duré trois minutes vingt secondes ; mais la période d'accélération n'a pas été mesurée, car c'est précisément à ce moment qu'il faut intervenir, si l'on ne veut pas assister à la mort définitive et irrémédiable du cœur.

En effet, cette période d'accélération est le plus souvent extrêmement courte, et il est presque inutile d'en tenir compte dans les mesures de la durée totale de l'asphyxie, car elle ne dure qu'un temps insignifiant par rapport aux autres périodes.

Dans beaucoup des expériences que je rapporterai plus loin, le même chien a subi plusieurs asphyxies ; je n'aurais pas pu évidemment multiplier sur le même animal les expériences, si j'avais laissé se dérouler la période d'accélération cardiaque, car le terme ultime de cette période, d'ailleurs fort courte, c'est la mort de l'animal.

Donc je compterai la durée de l'asphyxie comme le temps qui s'écoule entre le moment de l'occlusion de la trachée et le moment où le cœur, après une période plus ou moins longue de ralentissement, se met à s'accélerer brusquement, car l'expérience m'a prouvé que cette accélération soudaine n'est guère que le prélude de la mort, et qu'elle entraîne la mort, s'il n'y est remédié par la respiration artificielle immédiate.

Voici (page 336) les chiffres qui donnent à la fois la température de l'animal et la durée de l'asphyxie (depuis l'occlusion de la trachée jusqu'à l'accélération cardiaque) :

On se rendra bien compte de ce phénomène remarquable en étudiant le graphique ci-dessus (fig. 37), construit d'après les chiffres contenus dans le tableau.

MOYENNE de ? expériences.	MAXIMA ET MINIMA de température.	TEMPÉRATURE moyenne.	ACCÉLÉRATION du cœur après une durée de :
II.	41°,44 à 41°,05	41°,1	3′ 10″
I.	39°,2	39°,2	3′ 40″
III	37°,5 à 35°,8	36°,7	7′ 15″
IV	34°,9 34°,4	34°,6	9′ 30″
VI	33°,5 32°,2	32°,7	10′ 45″
VI	30°,5 28°,8	29°,7	12′ 00″
I.	27°,4	27°,4	13′ 45″
II.	25°,5 à 24°,9	25°,2	15′ 30″
II.	23°,7 23°,6	23°,65	18′ 00″

Il est évident que le seul phénomène qu'on puisse adopter comme marquant la fin de l'asphyxie, c'est l'accélération cardiaque. En effet, si l'on attend alors quelque temps avant de faire la respiration artificielle, ou l'animal meurt, ou il survit. S'il survit, on n'est pas sûr de ne pas avoir attendu trop longtemps pour saisir le moment même de la mort.

Quoi qu'il en soit, voici les chiffres se rapportant aux expériences dans lesquelles la respiration artificielle a été inefficace. Ce sont donc des chiffres maxima; mais il est à peu près impossible de savoir exactement combien ils dépassent la limite même de la vie.

Température.	Durée de l'asphyxie (maxima).
41°05.	3′ 29″
39°,2.	4′
32°,8.	10′ 30″
32°,3	11′
30°,0	13′
23°,7.	20′
23°,6.	19′

Au contraire, la respiration artificielle a été efficace et a

pu ramener l'animal à la vie après les périodes suivantes, qui sont évidemment des minima :

Température.	Durée de l'asphyxie (minima).
41°,2.	4′
37°,5.	9′
36°,9.	6′ 30″
36°,8.	5′
35°,8.	7′ 30″
34°,9.	8′
34°,5.	10′
34°,5.	9′ 30″
34°,4.	12′ 30″
34°,0.	8′
33°,5.	10′ 30″
33°,1.	10′
32°,5.	12′
32°,2.	11′
30°,5.	13′
30°,0.	12′
29°,6.	12′
29°,2.	11′
28°,8.	12′
27°,4.	13′
25°,5.	16′
24°,9.	16′

Dans l'ensemble, les chiffres de ce troisième tableau concordent bien avec les chiffres des deux autres.

Si maintenant on veut se rendre compte d'une manière schématique de l'influence que le refroidissement exerce sur la durée de l'asphyxie cardiaque, on peut tracer la ligne AB de la figure 37, et on voit alors que, très sensiblement, la durée de l'asphyxie étant à 41° de 3 minutes, et à 23° de 18 minutes, cela fait, pour 18° de différence, une différence de durée de 15 minutes, soit à peu près 1° par minute en chiffres ronds.

Autrement dit, toutes choses égales d'ailleurs, un ralentissement de l'asphyxie d'une durée de 1 minute correspond sensiblement à un abaissement de température de 1°.

Il est évident que c'est là une relation d'ordre chimique.

On sait que la consommation des tissus en oxygène est fonction de la température. Plus la température s'élève, plus la consommation d'oxygène est intense. Peut-on, par ce procédé indirect, établir un rapport entre la température et la consommation d'oxygène ?

Nous ne le croyons pas ; car il n'est pas prouvé que l'absence totale d'oxygène entraîne la mort immédiate du cœur quand il est échauffé ou refroidi. Il est fort possible qu'un cœur refroidi continue à battre quelque temps sans oxygène, et, d'autre part, qu'un cœur échauffé cesse de battre quand il reste des quantités appréciables d'oxygène dans le sang [1].

D'ailleurs, d'autres expériences prouvent que la durée de la survie du cœur dépend d'une autre cause que la température, à savoir la plus ou moins grande fréquence de ses battements.

II. — Quand on observe les phénomènes cardiaques de l'asphyxie, par exemple sur un animal profondément chloralosé et refroidi, de manière que la respiration spontanée soit à peu près totalement abolie, on voit distinctement se produire quatre phases successives.

Une première phase, pendant laquelle les battements du cœur s'accélèrent légèrement et se renforcent.

Une seconde phase, où il y a un léger ralentissement et un renforcement considérable.

Une troisième phase de ralentissement extrême, sans renforcement.

Une quatrième phase d'extrême accélération, suivie d'un rapide affaiblissement.

1. Dans un mémoire remarquable, Brown-Séquard (*Journ. de la physiol.* 1859, t. III, p. 93) avait déjà établi que la résistance à l'asphyxie allait en croissant à mesure que la température s'abaissait ; mais il n'avait pas donné de chiffre précis, puisqu'il prenait la moyenne de 37° à 24° chez le chien ; et d'ailleurs il a étudié l'asphyxie en général, sans se préoccuper de l'asphyxie cardiaque.

Comme exemple typique, je prendrai l'expérience suivante. Il s'agit d'un chien de 4kg,200, refroidi à 30°, ayant reçu par kilogramme 0gr,17 de chloralose, en injection intraveineuse.

			Rythme cardiaque par minute.
Avant l'asphyxie			94
1re minute de l'asphyxie			108
2e	—	—	66
3e	—	—	48
4e	—	—	36
5e	—	—	29
6e	—	—	20
7e	—	—	9
8e	—	—	6
9e	—	—	5
10e	—	—	5

Ce phénomène, observé par tous les auteurs qui se sont occupés de l'asphyxie, a été, en particulier, bien étudié par Dastre et Morat [1], qui ont prouvé de la manière la plus évidente que c'est le pneumogastrique qui ralentit le cœur, son centre bulbaire étant excité par le sang asphyxique.

Ils ajoutent, sans donner d'expériences à l'appui : « L'intégrité des vagues dans les conditions ordinaires (de l'asphyxie) retarde le moment de la mort ».

C'est précisément cette démonstration que je vais essayer de faire. Elle conduit à des considérations de physiologie générale bien intéressantes.

Reportons-nous, en effet, au tableau précédemment donné, où on voit la durée de l'asphyxie être, en chiffres ronds, de 4 min. à 39°, de 9 min. à 35°, de 12 min. à 30°, de 15 min. à 25°. Quand un chien a ses nerfs vagues intacts, telle est à peu près la durée de l'asphxyie ; mais, s'il n'a pas ce

1. Influence du sang asphyxique sur la circulation (*Arch. de physiol.* (3), 1884, t. III, p. 14).

ralentissement protecteur, alors l'asphyxie est bien plus rapide, comme l'indiquent les chiffres suivants :

	TEMPÉRATURE	MORT APRÈS une asphyxie de :	DIFFÉRENCE avec la durée de l'asphyxie chez des chiens intacts.
0,04 d'atropine.	20°,8	8′	— 6′ 00″
0,04 d'atropine.	27°,6	4′	— 8′ 30″
0,02 d'atropine.	28°,5	6′	— 6′ 30″
Section des pneumogastriques	33°,7	5′	— 5′ 00″
0,035 d'atropine	37°,2	4′	— 5′ 00″

Ainsi les *pneumogastriques retardent la mort par l'asphyxie en ralentissant le rythme cardiaque*. C'est un exemple remarquable d'une défense de l'organisme qui réagit contre une fréquente cause de mort ; le nerf vague est le protecteur du cœur, et, quand la quantité d'oxygène, comme dans le cas d'asphyxie, est en petite proportion, alors il faut que la consommation en soit réduite au minimum, et c'est pour cela que le cœur bat très lentement. Si le cœur ne ralentit pas ses battements, son asphyxie survient très vite, et elle est presque foudroyante, malgré l'abaissement de la température.

En analysant de plus près ces faits, on voit se produire un phénomène bien intéressant et instructif.

Exp. I. — Un chien de 1kg,500 reçoit par injection intra-veineuse une dose de 0,21 de chloralose par kilogramme. Sa température descend à 30°. Alors on lui ferme la trachée. Le cœur se ralentit énormément, et vers la dixième minute ne bat plus que 6 fois par minute. Après la douzième minnte, on fait la respiration artificielle, et il revit. Alors on continue la respiration artificielle ; la température continue à descendre, et au bout d'une heure est de 28°,5. On lui injecte 0,02 d'atropine, et on l'asphyxie par l'occlusion de la trachée.

Le cœur ne se ralentit plus (40 par minute); au bout de 6 minutes,

le cœur continuant à battre, on fait la respiration artificielle; mais, *quoique le cœur continue à battre*, la respiration artificielle est impuissante, et bientôt le cœur s'arrête, une demi-minute environ après qu'on a fait la respiration artificielle.

Je mentionne aussi une autre expérience, tout à fait analogue à celle-ci.

Exp. II. — Un chien de 10kg,400 reçoit par kilogramme 0,12 de chloralose et 0,003 d'atropine. Sa température est de 37°,2. Alors on l'asphyxie par occlusion de la trachée. Le cœur ne se ralentit pas. Au bout de 4 minutes, on fait la respiration artificielle. *Le cœur continue à battre;* mais, 2 minutes après que la respiration artificielle a été faite, il s'arrête, et l'animal meurt.

Exp. III. — Un chien de 6kg,500, chloralosé, reçoit 0,03 de sulfate d'atropine. Sa température est de 32°,5. Alors on l'asphyxie pendant 5 min. 10 sec. Le cœur bat encore au bout de ce temps. On fait la respiration artificielle; mais, malgré cela, le cœur, qui a déjà repris toute sa force 5 minutes après que la respiration artificielle a été commencée, diminue énormément de force, et, finalement, cesse de battre.

Nous arrivons donc à ce résultat, en apparence paradoxal et cependant nettement constaté, que, même lorsque le cœur bat encore, même lorsque la respiration artificielle supplée à l'impuissance de la respiration spontanée, si, pendant une asphyxie de quelques minutes, le cœur ne s'est pas ralenti, il meurt asphyxié.

Cela nous conduit directement à une constatation de grande importance. Il est évident, en effet, que ce qui détermine la durée moindre de l'asphyxie, ce n'est pas la quantité d'oxygène plus ou moins grande consommée par les contractions cardiaques. Cette quantité est, en somme, assez faible pour être à peu près négligeable. Certes, un cœur qui se contracte vite, ou un cœur qui se contracte lentement, brûlent des quantités d'oxygène différentes ; mais, dans la masse totale du sang, cette différence devient fort peu de chose ; on comprendrait bien que la mort fût, par cette moindre consommation d'oxygène, ralentie de quelques secondes, mais non de

TEMPÉRATURE = 30°5
1RE MINUTE
2ME MIN.
4ME MIN.

Fig. 38.

RESPIRATION
6ME MIN.
RALENTISSEMENT
8ME MIN.
RESP.
AGONIQUE

Fig. 39.

quelques minutes, comme c'est le cas. Il y a donc un autre phénomène qu'une plus grande consommation d'oxygène dans le sang.

Un simple calcul nous prouvera que ce n'est pas la consommation plus active d'oxygène dans la masse sanguine qui hâte l'asphyxie cardiaque, quand le cœur se contracte vite, au lieu de se contracter lentement.

Supposons un chien de 10 kilogrammes ayant 1 000 grammes de sang répondant à 250 centimètres cubes d'oxygène ; pour que tout cet oxygène soit brûlé en 10 minutes, il y a une combustion de 25 centimètres cubes d'oxygène par minute. Or, le cœur ne représente guère en poids que 0,7 p. 100 du poids



Fig. 40.

Fig. 38, 39 et 40. — La même expérience poursuivie pendant quatorze minutes.

L'occlusion de la trachée (fig. 38) amène la cessation des respirations. [Au lieu de 1re minute, il faut lire 0 minute; c'est-à-dire que c'est le moment où la trachée est fermée.] Au bout de trois minutes trente secondes environ, les mouvements respiratoires, qui étaient supprimés, apparaissent. Ils cessent vers la cinquième minute (fig. 39). Vers la septième minute le ralentissement est extrême, interrompu par des respirations agoniques. A partir de la dixième minute, le cœur s'accélère. A la quatorzième minute, on fait la respiration artificielle; mais elle est inefficace, et l'animal meurt.

du corps[1]. Admettons même que ce soit 1 p. 100; on voit que la consommation d'oxygène ne sera pour le cœur que 0 cm^3, 25 d'oxygène par minute. Même en supposant que les contractions fréquentes quadruplent ces chiffres, on voit que cela ne fait en somme que 1 centimètre cube d'oxygène, c'est-à-dire que la fréquence du rythme cardiaque activera la consommation de l'oxygène du sang dans la proportion de 25 à 1; c'est-à-dire qu'au lieu de dix minutes, l'asphyxie ne durerait que neuf minutes quarante-cinq secondes.

Par conséquent, même en forçant les chiffres, on voit bien que ce n'est pas la consommation plus rapide de l'oxygène du sang qui fait que le non-ralentissement du cœur dans l'asphyxie est une cause d'asphyxie très prompte.

Il faut donc de toute nécessité admettre que ce qui fait la mort du cœur dans l'asphyxie, ce n'est pas la *consommation de l'oxygène contenu dans la masse sanguine*.

Mais alors, pourquoi les contractions fréquentes du cœur dans l'asphyxie amènent-elles la mort, que n'amènent pas des contractions lentes? L'hypothèse la plus vraisemblable, c'est que la contraction musculaire détermine dans la trame même de la fibre musculaire (ou des cellules nerveuses ganglionnaires) soit l'usure de certaines substances qui ne peuvent être réparées que par l'oxygène, soit la production de certains poisons qui ne peuvent être détruits que par l'oxygène.

Cette hypothèse est nécessaire; car nous assistons à ce phénomène d'un cœur qui continue à battre, qui reçoit du sang oxygéné, puisque l'hématose continue à se faire, et qui cependant, dans quelques secondes, va mourir, malgré la circulation du sang oxygéné. Tout se passe comme s'il était empoisonné d'une manière durable par des contractions fréquentes s'étant produites au sein d'un liquide peu oxygéné. Le poison qui s'est formé alors a intoxiqué définitivement les cellules ganglionnaires du cœur.

1. C. Voit, *Zeitschr. für Biologie*, 1894. t. XXX, p. 512

C'est, en un mot, un effet de *fatigue* névro-musculaire. De nombreuses expériences : celles de Mosso avec l'ergographe; celles d'Abelous et Langlois, et d'Albanèse, sur le poison curariforme de la fatigue, qui serait détruit par les capsules surrénales, rendent vraisemblable cette hypothèse, qu'il se produit, par la contraction musculaire un poison actif qui paralyse les cellules nerveuses et la fibre même du muscle, et qu'il faut un sang très oxygéné pour détruire ce poison.

Nous arrivons donc à cette conclusion imprévue que ce qui dans l'asphyxie détermine la mort du cœur, ce n'est pas l'absence d'oxygène, c'est la *formation, par le fait de la contraction musculaire, d'un poison qui serait détruit par l'oxygène* (ou bien, ce qui revient à peu près au même, c'est l'usure d'une substance qui ne pourrait se reproduire que par le fait de l'oxygène[1].

III. — Quoique cette démonstration soit rendue évidente par les faits que je viens de relater, il est important de la confirmer, si possible, par une autre série d'expériences.

Nous allons prouver en effet que l'asphyxie produit dans les centres nerveux des effets toxiques qui ne disparaissent qu'à la longue.

Quand un chien chloralosé se refroidit, si la dose de chloralose ne dépasse pas 0,15 par kilogramme, on voit, quand la température s'est abaissée aux environs de 34° à 35°, survenir le phénomène du frisson thermique, sur lequel j'ai insisté déjà[2]. Ce frisson est un phénomène de l'activité médullaire, frisson de cause centrale, dû, ainsi que je l'ai montré, au refroidissement même de l'axe encéphalo-médullaire. Or, dès le début de l'asphyxie, au bout d'une minute ou deux

1. L'étude de la contraction anaérobie des muscles striés, chez les homéothermes nous a conduit à une conclusion identique. Voy. le précédent mémoire p. 330.

2. Voy. *Travaux du Laboratoire de Physiologie*, 1894, t. III, p. 1-22.

minutes à peine, ce frisson disparaît, comme si sa production exigeait l'intégrité parfaite de l'hématose nerveuse.

Si alors, au bout de huit, neuf ou dix minutes, on fait cesser l'asphyxie en ouvrant la canule trachéale et en faisant la respiration artificielle, on voit la respiration spontanée se rétablir; *mais le frisson ne revient plus.*

Ainsi cette asphyxie passagère a empoisonné les centres nerveux, de telle sorte qu'ils ne sont plus capables, même quand l'hématose (circulation et respiration) est complète, de fournir le frisson qu'ils donnaient d'abord.

A vrai dire, cette intoxication n'est pas définitive, et, au bout de quelque temps, le frisson reparaît; très faible d'abord, puis de plus en plus énergique, puis, enfin, tout à fait identique à ce qu'il était avant l'intoxication asphyxique. Mais il faut une très longue durée pour que la *restitutio ad integrum* des centres nerveux se soit opérée; et dans quelques cas il n'a pas fallu moins de *quarante-cinq minutes.* Que prouve cette expérience, sinon que l'asphyxie a déterminé dans les centres nerveux soit la formation d'un poison, soit l'usure d'une substance indispensable, et que l'oxygène ne peut qu'à la longue soit détruire ce poison, soit régénérer cette substance indispensable?

C'est à une même conclusion que conduit l'analyse des mouvements respiratoires. Si, avant l'asphyxie, les mouvements respiratoires ont une fréquence, je suppose, de 30 par minute, quand l'asphyxie a cessé et que la respiration est revenue, les mouvements respiratoires ne sont plus que de 8 par minute; ils deviennent alors de plus en plus fréquents, de manière à revenir au taux normal préasphyxique; mais ce n'est guère qu'au bout de vingt-cinq minutes à une demi-heure qu'ils ont repris leur fréquence antérieure. Tout se passe comme si les centres nerveux qui commandent la respiration avaient été profondément empoisonnés par l'asphyxie, et cela d'une manière durable : tout se passe comme si l'hématose, — avec retour de la circulation et de la respi-

ration, — était impuissante à faire immédiatement disparaître les effets de cette intoxication.

Cette analyse expérimentale du retour du frisson thermique et de la fréquence respiratoire préasphyxique nous confirme donc résolument dans cette hypothèse, que par l'asphyxie il se produit une intoxication profonde des centres nerveux, et que, pour le cœur en particulier, la contraction musculaire cardiaque forme un poison (ou détruit une substance indispensable à la vie du cœur).

Il est évident que ce n'est là encore qu'une hypothèse, mais elle est nécessaire; car la tension plus ou moins grande d'oxygène dans le sang ne suffit à expliquer ni la longue durée des phénomènes consécutifs à l'asphyxie, ni la mort du cœur pendant la respiration artificielle, quand son appareil modérateur n'a pu ralentir ses battements.

Sans pouvoir entrer dans le détail de la discussion, je dirai que, dans l'ensemble, cette impuissance de la théorie de l'hématose simple à expliquer les phénomènes de l'asphyxie, concorde très bien avec les recherches de Geppert et Zuntz[1].

D'après eux, la dyspnée produite par un travail musculaire exagéré ne serait pas due à un défaut d'oxygène ou à un excès de CO^2, mais à la formation de substances toxiques qui stimuleraient directement l'activité bulbaire.

IV. — Le dernier point sur lequel je voulais insister, c'est le phénomène de la *respiration agonique* ou dernier soupir, qui a été, si je ne me trompe, peu étudié jusqu'à présent[2].

On ne l'observe guère ni sur un animal refroidi au-dessous de 30°, ni sur un animal qui a reçu une dose de chloralose

1. *Regulation der Athmung* (*A. g. P.*, 1888, XLII, 189 et 245).
2. P. Bert, *Leçons sur la respiration*.

supérieure à 0gr,18 par kilogramme. Mais sur un chien refroidi à 32° environ, et ayant reçu 0,75 de chloralose, on voit très bien cette respiration agonique. Voici alors ce qui se passe. Il y a trois étapes dans les fonctions respiratoires ; une première période de deux à trois minutes pendant laquelle les respirations, après s'être accélérées, puis ralenties, sont définitivement suspendues.

Une seconde phase pendant laquelle il n'y a plus du tout de respirations, le cœur continuant à battre encore.

Enfin une troisième période, caractérisée par deux, ou trois, ou quatre grandes respirations profondes, dues à une contraction violente et prolongée du diaphragme; respiration agonique, dernier soupir.

Ces grandes inspirations sont le plus souvent le signe de la mort du bulbe respiratoire ; de sorte que rarement on voit survivre les animaux qui ont eu cette respiration agonique. Non pas certes parce que le bulbe ne peut plus revivre ; mais parce que cette mort du bulbe indique clairement que la circulation a été suspendue. Or la suspension de la circulation est presque toujours la mort fatale, puisque, sauf de rarissimes exceptions, on ne fait pas[1] revenir le cœur qui a arrêté ses battements pendant plus d'une minute.

Presque toujours, tant qu'il y a une circulation, même très ralentie, il n'y a pas de respiration agonique ; mais, si la circulation est arrêtée, alors la respiration agonique apparaît, non pas instantanément, mais une ou deux minutes après l'arrêt circulatoire.

Il faut un certain temps pour que l'anoxhémie (ou asphyxie) des centres bulbaires respiratoires amène la respiration agonique, et on peut faire, pour préciser ce temps, l'expérience suivante bien instructive.

On traverse le cœur d'un chien avec une aiguille électrique, et on fait passer un pôle du courant induit par cette

1. Au moins sur le chien, car sur le lapin les phénomènes sont différents.

aiguille, l'autre pôle étant appliqué dans la gueule, par exemple.

Cette tétanisation détermine, comme on sait, la mort instantanée du cœur, et toute circulation est suspendue. Or, sur un chien normal, deux ou trois minutes après que la circulation a été ainsi complètement arrêtée, alors qu'il n'y a plus ni réflexes, ni mouvements d'aucune sorte, on voit les respirations agoniques apparaître, au milieu du silence complet de tout l'organisme.

Ces trois minutes représentent donc le temps qu'il a fallu pour mourir au bulbe privé de sang.

Dans l'asphyxie lente, le phénomène est plus difficile à voir; mais, dans cette asphyxie rapide qu'on provoque si facilement chez les chiens atropinisés ou aux nerfs vagues sectionnés, le phénomène de la respiration agonique apparaît dans toute sa netteté.

Il semble alors que, comme pour le cœur, la durée de cette mort du bulbe soit en raison inverse de la température, c'est-à-dire d'autant plus longue que la température est plus basse.

Ainsi, dans trois expériences portant sur des chiens ayant reçu de l'atropine, la respiration agonique s'est produite.

Chien à 37°,2 . .	2′	après l'arrêt du cœur.
Chien à 33°,7 . .	3′ 30″	— —
Chien à 28°,5 . .	7′ 30″	— —

Le phénomène est d'autant plus intéressant que, dans ce cas, le cœur meurt avec le bulbe respiratoire; ce qui prouve bien que la mort du cœur (non ralenti) est déterminée par un phénomène local, d'origine exclusivement cardiaque, et non par une diminution de l'oxygène contenu dans le sang. On voit alors, sur les chiens atropinisés, la série des troubles circulatoires et respiratoires intervertie. Autrement dit, *sur un chien normal, la respiration meurt avant le cœur; sur un chien atropinisé, le cœur meurt avant la respiration.*

L'expérience suivante indique bien l'ordre d'apparition des phénomènes :

Chien de 10kg,500 ayant reçu 0,035 de sulfate d'atropine et 1,20 de chloralose.

Température 37°,2. — A 1 heure asphyxie. A 1 h. 4 m., on fait la respiration artificielle. Le cœur continue à battre très vite. — A 1 h. 5 m. 50 s., le cœur s'arrête subitement. On continue la respiration artificielle. — A 1 h. 7 m. 20 s., respiration agonique, survenant une minute trente secondes après l'arrêt du cœur.

Ces diverses expériences prouvent donc de la manière la plus formelle cette grande loi de physiologie générale, que, lorsque les tissus de l'organisme sont privés d'oyxgène, ils finissent tous assurément par mourir, mais qu'ils meurent à des moments différents, et que, en particulier, le bulbe respiratoire peut supporter pendant deux à trois minutes la privation d'oxygène sans périr.

Quant au cœur, il meurt dans l'asphyxie, non pas tant à cause du défaut d'oxygène contenu dans le sang que par le fait d'un mécanisme spécial; soit un empoisonnement (auquel remédierait l'oxygène) par sa contraction propre, soit l'usure d'une substance (que réparerait l'oxygène) qui serait consommée dans chaque contraction cardiaque.

Voici donc mes conclusions :

1° La durée de la survie cardiaque dans l'asphyxie est fonction de la température de l'animal, et chez le lapin un abaissement d'un degré prolonge l'asphyxie d'une minute à peu près;

2° Le ralentissement du cœur dans l'asphyxie (ralentissement par le nerf vague : Dastre et Morat) est un procédé de défense de l'organisme; et, quand on empêche le cœur d'être ralenti, l'asphyxie survient très promptement;

3° Le cœur meurt vite chez le chien atropinisé et asphyxié, non pas parce qu'il a consommé l'oxygène du sang, mais parce que ses contractions ont produit un poison (qui ne

disparaît que par oxydation) ou usé une substance (qui ne se reproduit que par oxydation);

4° Les respirations agoniques surviennent deux à trois minutes après que la circulation est abolie. Les centres respiratoires, chez les animaux atropinisés, survivent deux à trois minutes à l'asphyxie cardiaque, tandis que, lorsque le cœur est ralenti, le bulbe est asphyxié plus tôt que le cœur.

LXXV

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES FONCTIONS DE L'ESTOMAC

DE L'EXTIRPATION TOTALE DE CET ORGANE CHEZ LE CHAT

Par MM. J. Carvallo et V. Pachon.

I. — APERÇU HISTORIQUE ET CRITIQUE

Depuis l'expérience première de Czerny et Kaiser (1878), l'extirpation de l'estomac faite dans un but expérimental a été pratiquée exclusivement sur le chien. En 1893, nous avons nous-mêmes présenté à la Société de Biologie (séance du 25 novembre) un chien auquel nous avions fait la gastrectomie *aussi totale que possible*. L'année suivante, 1894, Filipi et Monari ont présenté, de leur côté, à l'Académie royale des sciences de l'Institut de Bologne (séance du 18 février), un nouveau cas de chien sans estomac [1].

Dans ces diverses observations l'autopsie a toujours dé-

1. Voir pour la bibliographie de cette question notre mémoire dans les *Travaux du Laboratoire de Ch. Richet*, t. III, p. 450, Paris, 1895.

celé une certaine portion restante du cardia. D'autre part, les animaux avaient survécu à la gastrectomie proprement dite et avaient, les uns, été sacrifiés au bout d'un temps plus ou moins long (Czerny et Kaiser, de Filipi et Monari), tandis qu'un autre avait succombé à la suite d'un nouvel acte opératoire. Cette survie manifeste des animaux privés *presque totalement* d'estomac avait amené un grand nombre d'expérimentateurs à dédaigner, sinon à considérer, comme inutiles, les diverses fonctions de l'estomac. Nous nous sommes élevés contre cette manière de voir, malheureusement trop répandue dans la science, et nous avons dit lors de nos premières recherches[1] que c'était là une opinion extrême que les faits observés ne justifiaient point.

Si quelques-unes des fonctions de l'estomac, en particulier ses fonctions chimique, peptique et antiseptique, peuvent être suppléées par les autres parties de l'appareil digestif, sans que l'organisme ait à en souffrir autrement, cela ne veut pas dire qu'il en soit de même en ce qui concerne les autres fonctions de cet organe. L'expérience de Czerny, qui a été le point de départ de cette idée erronée, ne pouvait par elle-même que faire entrevoir la possibilité de cette suppléance; attendu que le chien de cet auteur, autopsié par Ludwig, avait encore une partie importante de cardia. Ce n'est vraiment qu'après les recherches d'Ogata (occlusion de l'estomac et introduction des aliments dans l'intestin par une fistule pylorique) qu'on a pu soutenir que la digestion intestinale peut remplacer en quelque sorte les fonctions digestives de l'estomac. Mais même cette expérience n'était pas encore tout à fait démonstrative. Si l'on pense, d'une part, que les animaux ne survivaient pas un temps assez long, et, d'autre part, que, puisque l'estomac persistait dans l'organisme, il pouvait modifier directement ou indirectement les activités chimiques de l'intestin.

1. *Arch. de Physiol.*, 1894, p. 106-112.

Notre première expérience sur le chien, qui sous le rapport opératoire était bien plus complète que celle de Czerny, nous avait déjà appris combien était grande l'importance des fonctions de l'estomac. En ce qui concerne le rôle mécanique et régulateur de l'alimentation, dont cet organe est le siège essentiel, cette expérience nous a montré que cette double action de l'estomac certainement ne peut être remplacée. On voyait, en effet, que le chien ainsi privé d'estomac mettait quelques heures à avaler sa ration ordinaire, tandis qu'à l'état normal il le faisait en quelques minutes. En outre, la digestion de la viande crue était chez lui moins parfaite que celle de la viande cuite, celle de la viande non hachée, moins que celle de la viande hachée.

Nous avons cru intéressant et utile de rechercher, sur des espèces animales nouvelles, la vérification et la généralisation des faits acquis pour une espèce déterminée[1].

II. — TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Il nous a paru rationnel d'entreprendre tout d'abord ces recherches sur une espèce également carnivore, et nous avons choisi le chat. Notre tentative a été des plus heureuses, car nous sommes arrivés à pratiquer sur cet animal l'*extirpation totale* de l'estomac, alors que, sur le chien, cette opération n'avait jamais pu être réalisée d'une façon absolument complète.

Une disposition anatomique, particulièrement nette chez le chat, rend cette opération d'une commodité relative et permet à l'opérateur d'enlever complètement l'estomac.

La figure 42 montre comment part du diaphragme, s'étendant sur la région cardiaque de l'estomac, qu'elle enveloppe

1. Carvallo et Pachon, De l'extirpation totale de l'estomac chez le chat (*B. B.*, 1894, 9e série, t. VI, p. 794-797, et *Arch. de Physiol.*, 1894, 5e série, t. VII, p. 349-355).

comme une gaine, une bande de tissu conjonctif lamineux, reliant ainsi par une connexion étroite le muscle et le viscère. Or si, préalablement, on isole l'estomac de toutes ses connexions épiploïques, résultat auquel on arrive facilement en passant méthodiquement le long de la grande courbure d'abord, le long de la petite courbure ensuite, des ligatures sur la masse de divers épiploons, et en sectionnant ensuite au-dessus de ces ligatures, on peut, en attirant l'organe hors de la plaie abdominale (incision sur la ligne blanche), aller prudemment libérer, à l'aide de la sonde cannelée, les insertions de tissu lamineux que la fig. 42 montre bien en connexion avec toute l'étendue du cardia. *Celui-ci se trouve ainsi mobilisé*; il peut dès lors être attiré dans la cavité abdominale, et l'étranglement qui sépare l'œsophage vient, dans ces conditions, fort nettement s'offrir aux yeux de l'opérateur. C'est là la manœuvre opératoire, inspirée directement de l'anatomie, qui permet de réaliser avec une facilité manifeste l'extirpation totale de l'estomac sur le chat. Un clamp est posé ensuite sur l'étranglement cardio-œsophagien, qui est sectionné d'un coup de ciseau donné bien franchement au-dessous du clamp; il ne reste plus qu'à suturer le bout œsophagien avec le duodénum, après la section du pylore. Nous avons toujours pratiqué exclusivement la suture de Lambert, toute suture à étages étant difficilement réalisable sur le chat, surtout sur le bout œsophagien, nécessairement très petit, si l'on

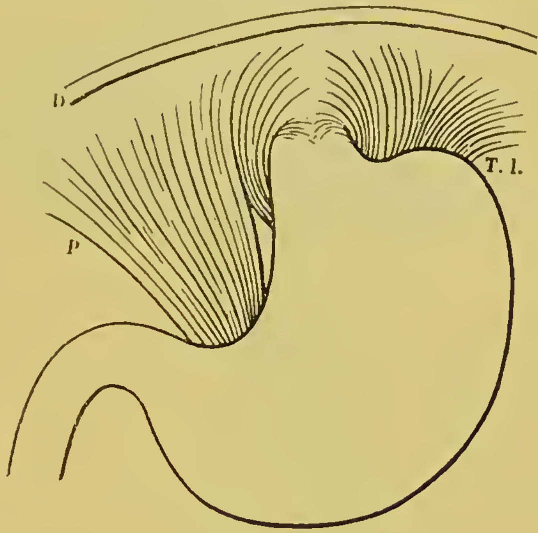


Fig. 42.

T. I., tissu lamineux s'étendant du diaphragme sur le cardia; D, diaphragme; P, pilier du diaphragme.

a fait la gastrectomie bien complète. Les sutures doivent être faites bien perpendiculairement à la surface de section des deux bouts œsophagien et duodénal, et dans des points aussi exactement symétriques qu'il sera possible. Ce n'est que dans ces conditions que les parois s'accolent bien, sans former de bourrelets muqueux, par lesquels les liquides du tube digestif pourraient passer, soit dans la cavité abdominale, soit dans la cavité thoracique.

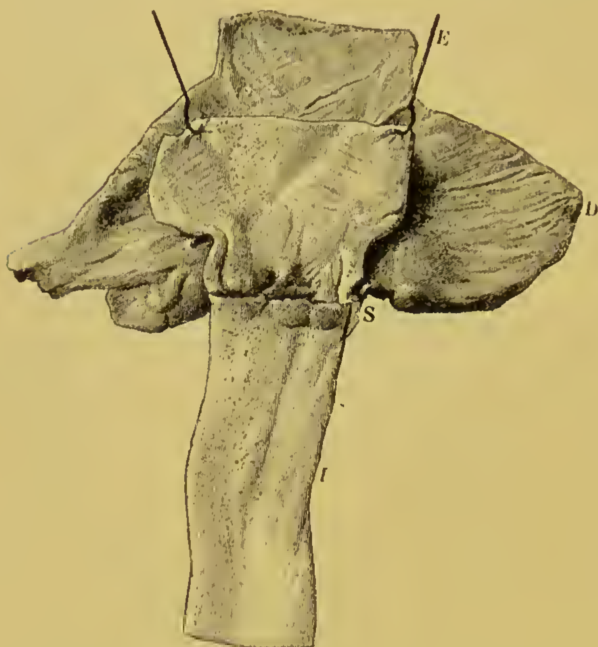


Fig. 43.
E, érigne soulevant l'œsophage; D, diaphragme; S, lignes des sutures; I, intestins.

La figure 43 permet de se rendre compte de l'état parfait de l'opération, telle que nous venons de l'exposer. Cette figure représente la pièce d'autopsie d'un chat, mort quarante-huit heures après l'opération. Au point de vue chirurgical, il était intéressant de constater sur la pièce fraîche la complète réunion des sutures à ce moment post-opératoire, ce qui peut donner des indications sur le temps après lequel on peut donner des aliments par la voie buccale aux animaux gastrectomisés. Au point de vue expérimental, le dessin permet de constater l'abouchement parfait de l'œsophage au duodénum. Nous ne pouvons ici donner que la reproduction d'un de nos types d'opération, car nous avons eu beaucoup plus d'autopsies à faire que de survies à constater, — de pièces anatomiques semblables à celle que reproduit la figure 43.

A propos de la mort d'un grand nombre de nos animaux

opérés, il sera intéressant, pensons-nous, d'apprendre que la plupart sont morts avec des lésions de congestion pulmonaire, alors que le péritoine ne présentait rien d'anormal à l'examen macroscopique. Nous avions tout d'abord songé à des troubles trophiques ou réflexes possibles à la suite de la section des vagues. En recherchant attentivement, il nous a été toutefois presque toujours possible de retrouver au niveau des points de suture un foyer d'infection à propagation ascendante du côté de la poitrine.

La conclusion pratique qui se dégage de ces faits, au point de vue de la physiologie opératoire, c'est que *le chat devra être désormais préféré au chien dans les expériences d'extirpation de l'estomac.*

III. — OBSERVATION D'UN CHAT SANS ESTOMAC

Nous avons présenté à la Société de Biologie (séance du 15 décembre 1894)[1], un chat auquel nous avons pratiqué l'extirpation totale de l'estomac, le 20 novembre de la même année, au laboratoire de M. Charles Richet. Ce chat, dont le poids avant l'opération était de 2 kilogrammes, pesait $1^{kg},850$, le jour de sa présentation à la Société, et $2^{kg},250$, le 7 mars 1895, c'est-à-dire trois mois et demi après l'opération. Cette augmentation de poids suffisait à établir que la *nutrition générale* était parfaite chez cet animal. Il est assez intéressant de constater que le poids primitif de l'animal avait même été dépassé. Cela tient à ce qu'il s'agissait d'un jeune chat dont le développement n'était pas achevé; la *croissance* ne fut donc pas troublée par l'absence de l'estomac.

Comme *alimentation*, notre chat recevait une nourriture surtout liquide, constituée par du lait pur, préalablement soumis à l'ébullition, et par une bouillie très claire et sucrée,

1. Carvallo et Pachon, *loc. cit.*

faite de lait, de farine de riz et d'un jaune d'œuf. La digestion du lait seul n'était pas parfaite; les fèces devenaient liquides et contenaient des grumeaux de lait mal coagulé, qui avaient l'aspect d'un précipité plutôt que d'un coagulat. La digestion du mélange sucré de farine de riz, de jaune d'œuf et de lait était, au contraire, parfaite : les fèces, de coloration jaune claire, avaient une consistance ferme et souvent même solide. Des morceaux de viande cuite, des boulettes de fromage, de purée de pommes de terre, furent également bien digérés par lui. *La digestion des trois classes d'aliments organiques, albuminoïdes, hydrates de carbone et graisses, fut donc parfaite chez le chat comme chez le chien agastre.*

Le fait que nous avions les premiers signalé[1], de la *digestion imparfaite de la viande crue* chez le chien sans estomac, par oposition à la *digestion parfaite de la viande cuite*, chez ce même animal, fait confirmé par les recherches de Filipi[2], s'observe avec la même netteté sur notre chat. Devant la double confirmation de ce fait, il devient permis de penser que les résultats contraires obtenus par Ogata[3] sur la faculté digestive de l'intestin vis-à-vis de la viande crue et de la viande cuite doivent être mis sur le compte des conditions expérimentales dans lesquelles se plaçait cet auteur, qui n'étaient pas du tout des conditions physiologiques.

Le *vomissement,* qui était très fréquent chez notre chien, même avec une nourriture liquide, et qui avait failli devenir pour cet animal une cause d'impossibilité d'alimentation, notre chat n'a presque pas eu à en souffrir ; à peine a-t-il vomi deux fois. C'est là un fait qui est très probablement en rapport — qui coïncide du moins — avec l'extirpation beaucoup plus complète de l'estomac chez notre chat.

1. Carvallo et Pachon, *Soc. de Biol.*, séance du 25 novembre 1893, et *Arch. de Physiol.*, janvier 1894, 5e série, t. VI, p. 106-112.

2. De Filipi, *Acad. Roy. des Sc. de l'Inst. de Bologne*, 18 février 1894, et *Arch. ital. de Biol.*, 1894, t. XXI, p. 445-447.

3. Ogata, *A. P.*, 1883, p. 89.

La fatigue générale, l'état d'affaissement qui suivait immédiatement l'ingestion des aliments chez le chien agastre se retrouvaient plus accentués encore chez notre chat. Il en résultait pour celui-ci une certaine *paresse à se nourrir*, si bien qu'il nous est arrivé très souvent d'être obligés de suppléer par le gavage à l'insuffisance de l'alimentation volontaire. Cette paresse, très nette pendant les deux premiers mois post-opératoires, semblait avoir disparu au troisième mois.

Tandis que nous avions été obligés jusqu'alors de recourir au gavage pour lui faire ingérer son alimentation, l'animal s'était mis à manger spontanément la nourriture que nous lui donnions, nourriture constituée, ainsi que nous l'avons dit, par une bouillie faite de lait, farine de riz, œufs et sucre. Mais ce nouvel état de choses fut passager, et nous fûmes de nouveau obligés de gaver notre animal, qui refusait de se nourrir spontanément. Avec le gavage, la digestion se faisait convenablement, et l'animal se maintenait en équilibre de nutrition. De sorte qu'on pouvait assister à ce fait curieux et inattendu, d'un animal qui était *capable de digérer* l'alimenmentation qui lui était offerte, mais qui *ne ressentait nullement le besoin de se nourrir*.

IV. — CONSIDÉRATIONS SUR L'AUTOPSIE ET LA MORT DE CET ANIMAL

Ce chat, dont nous venons de rapporter l'observation, est mort le 18 mai 1895, sans avoir été l'objet de notre part d'une nouvelle intervention opératoire. Les pièces d'autopsie, qui ont été présentées à la Société de Biologie[1] et que reproduisent les figures 44 et 45, montrent que l'extirpation de l'estomac a été *absolument totale*. Les divers organes, poumons, foie, pan-

1. CARVALLO et PACHON, Présentation des pièces d'autopsie d'un chat sans estomac (*Soc. de Biol.*, 1895, 10e série, t. II, p. 429).

créas, intestin, rate, péritoine, présentaient un aspect normal. Rien ne révélait l'existence d'une lésion quelconque pouvant expliquer le mécanisme de la mort. Et cependant l'animal a succombé à la privation de l'estomac en offrant les signes manifestes d'un animal qui meurt en inanition. Ce fait surprend d'autant plus que les animaux ayant subi la *gastrectomie partielle* survivent un temps très long, une fois rétablis des premiers accidents post-opératoires. Les causes de cette courte survie (six mois seulement) pouvaient très bien tenir à certaines conditions spéciales que présentait notre chat gastrectomisé vis-à-vis des autres animaux antérieurement soumis au même genre d'épreuve.



Fig. 44.
Estomac du chat opéré. P, pylore.

Tout d'abord, il est à remarquer que dans ce cas l'expérience portait sur une espèce animale nouvelle. Dans les observations précédentes, la gastrectomie avait été pratiquée sur le chien; il s'agissait ici d'un chat. La différence des résultats obtenus, résistance dans le premier cas, survie seulement relative dans le second, aurait pu s'expliquer en quelque sorte par le fait de la différence même de l'espèce animale. Le chat est, en effet, remarquablement plus susceptible que le chien à tout traumatisme en général. Que cette susceptibilité particulière soit due à des réactions nerveuses plus intenses, qu'elle tienne à ce fait que le chat est, comme d'aucuns le prétendent, un névropathe par

essence ; qu'elle tienne à tout autre mécanisme, elle n'en est pas moins un fait acquis, dont il importe de tenir compte dans les expériences au cours desquelles cet animal sert de sujet.

Il peut donc se faire que cette susceptibilité plus grande du chat à tout traumatisme soit la seule explication du fait de la faible survie qu'il nous a été donné de constater dans notre dernière expérience d'extirpation de l'estomac. Dans l'état actuel de nos connaisasnces, c'est-à-dire dans l'ignorance où nous sommes du fait de savoir si la résistance du chien à la gastrectomie représente la normale, et la faible survie du chat, l'exception, dans l'échelle animale, c'est là une opinion qui peut être soutenue. S'il en est ainsi, la manière de réagir du chat à la gastrectomie et sa susceptibilité à la privation d'estomac n'en restent pas moins un fait intéressant et curieux à opposer à la résistance organique du chien vis-à-vis de la même mutilation.

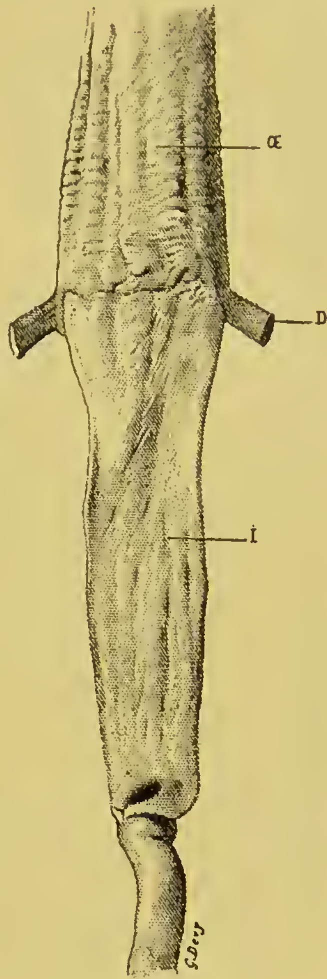


Fig. 45.
Œ, œsophage ; D, lambeau de diaphragme ; I, intestin (duodénum).

Toutefois, il est une condition expérimentale particulière à notre chat gastrectomisé, sur laquelle nous avons déjà attiré l'attention, et qui à notre avis peut donner une explication plus rigoureuse de la faible survie post-opératoire de cet animal. Cette condition est l'extirpation *absolument totale* de l'estomac, opération qui se trouve réalisée, en somme, pour la première fois dans cette expérience. Or on sait bien aujourd'hui, pour d'autres glandes, la différence des effets obtenus, selon qu'on a pratiqué l'extirpation de la *totalité*, ou seulement de *la plus grande partie* d'un

tissu glandulaire donné. Il serait oiseux d'insister sur ce sujet de physiologie générale, à l'étude et à la solution duquel ces dernières années en particulier ont fourni une si large contribution. Pourquoi n'en irait-il pas de même avec l'estomac ? Et, pour juger de l'importance de cet organe aux divers points de vue d'organe sensitif, d'organe moteur et d'organe de sécrétion peptique, il est permis de penser que, *seule*, l'extirpation absolument totale de l'estomac peut, comme pour les autres organes glandulaires, nous donner des renseignements *complets*.

Si l'on met en regard les divers phénomènes présentés par le chat et le chien agastres dans nos observations personnelles, on voit que tous les phénomènes se rapportant à l'*aptitude digestive* proprement dite sont identiques. Dans les deux cas on observe une digestion imparfaite du lait, quand il est donné seul en ingestion; digestion également imparfaite de la viande crue ; digestion parfaite, au contraire, de la viande cuite. Dans les deux cas il peut y avoir équilibre nutritif pour une ration alimentaire convenable. Pour juger *in vivo* de la valeur, aussi bien qualitative que quantitative, de la digestion pancréatico-intestinale, les expériences de gastrectomie presque totale, pratiquées sur le chien, semblent toutefois avoir été suffisantes, puisque la gastrectomie absolument totale chez le chat a donné des résultats identiques.

Mais il est un phénomène sur lequel il convient d'insister notamment, et qui s'est trouvé constituer chez notre chat une véritable particularité. Nous voulons parler de la *paresse à se nourrir* que cet animal présentait, pendant sa survie postopératoire, d'une manière remarquable. Comme nous l'avons déjà dit, quel que fût l'aliment offert à notre chat, qu'on lui donnât de la viande cuite ou crue, une solution de sucre, un morceau de poumon, dont les chats sont si friands, l'animal restait impassible devant toute nourriture et refusait de manger spontanément. Les premiers jours qui suivirent l'opération, il manifestait une certaine satisfaction en présence de ses

mets favoris (poumon, intestins de volaille, poisson, etc.), mais peu à peu ces sensations disparurent, et bientôt *il n'eut plus la notion de l'aliment.* Si nous osions exprimer par une phrase cet état, nous dirions qu'il avait *oublié de se nourrir.*

Toutefois, le pancréas et l'intestin continuaient leur travail glandulaire normal, puisque les aliments étaient digérés quand on les faisait absorber de force à l'animal. Le refus de manger n'était donc pas un fait subordonné à une impuissance digestive ; il s'agissait d'un trouble d'ordre sensitif que l'on devait rattacher à une perversion dans la manifestation normale de la sensation interne du besoin de manger. Tout s'est passé comme si notre chat agastre avait perdu la sensation de la faim.

Or, comme bien l'on pense, c'est précisément des suites mêmes de cette perte de la sensation de faim qu'est mort notre animal, car celle-ci a amené évidemment l'inanition, à laquelle a succombé finalement le chat agastre, quand nous avons suspendu le gavage.

Si nous cherchons maintenant à interpréter le mécanisme intime des rapports qui unissent l'organe stomacal à la sensation interne de la faim, nous pouvons émettre deux hypothèses : la première consisterait à voir dans ces rapports des relations d'un ordre sensitif; tandis que la seconde découvrirait dans ces phénomènes l'existence d'une sécrétion interne stomacale dont les produits agiraient sur les centres encéphaliques en éveillant le besoin de manger. Cette dernière hypothèse, quoique possible, est pour le moment toute gratuite ; par contre, la conception exclusivement nerveuse a l'avantage d'être en harmonie avec les faits dans lesquels la suppression de la sensibilité de la muqueuse gastrique, par la cocaïne par exemple, supprime du même coup la sensation de la faim. Il reste néanmoins à déterminer sous quelle influence (distension cellulaire par l'emmagasinement des proferments?) cette sensibilité de la muqueuse stomacale est normalement mise en jeu, à l'origine de la sensation de la faim.

V. — CONCLUSIONS

De l'ensemble de ces faits résulte que : *Si l'existence anatomique de l'estomac, en tant qu'organe moteur et peptique, n'est pas absolument indispensable pour la digestion proprement dite, ce que démontrent toutes les expériences d'extirpation de l'estomac pratiquées soit sur le chien, soit sur le chat, il semble, par contre, que l'on doive accorder une grande importance à son rôle d'organe sensitif périphérique en rapport avec la manifestation normale de la sensation interne du besoin de manger.*

C'est à ce titre, sans doute, qu'il n'est pas indifférent de pratiquer sur les animaux une gastrectomie *absolument* totale ou seulement *presque* totale. Et dès lors disparaît toute contradiction entre notre dernière expérience et les expériences précédentes, qui, par le fait même de l'extirpation incomplète de l'estomac, étaient impuissantes à établir cette donnée physiologique.

LXXVI

ÉCHANGES RESPIRATOIRES

CHEZ LES ANIMAUX GRAS EN INANITION

Par M. E. Bardier

Les animaux gras résistent mieux à l'inanition que les animaux maigres, et il n'y a dans ce fait rien qui puisse nous surprendre, puisqu'ils possèdent de très grandes quantités de réserves nutritives. Mais, dans cette lutte contre l'abstinence, comment se fait la consommation de ces matériaux de réserve ? L'étude du chimisme respiratoire pouvait nous fournir des indications précieuses à ce point de vue. Les échanges respiratoires sont en effet étroitement liés à l'état alimentaire, et pendant l'inanition — cette notion résulte de recherches faites par de nombreux auteurs — ils subissent d'importantes modifications.

Il n'était donc pas sans intérêt de suivre la marche des échanges gazeux respiratoires sur des animaux gras : c'est ce que nous avons fait sur deux oies. Nous les avons soumises à un jeûne de dix-sept jours, et chaque vingt-quatre heures nous faisions l'étude de leur respiration à l'aide de l'appareil de M. Hanriot et Ch. Richet.

Pour tout ce qui concerne le principe et la description de

cet appareil, nous renvoyons le lecteur à l'article de M. Hanriot et Ch. Richet[1].

Nous avons fait tout d'abord une première série de recherches sur ces deux oies grasses, alors qu'elles étaient soumises à un régime normal. Nous avons ainsi connu la valeur de leurs échanges. Voici les différences individuelles qu'il nous a été permis de constater. Les chiffres suivants sont des moyennes de plusieurs expériences.

Animaux à l'état normal.		CO^2 par kil. et par heure. Volume.	Poids.	Quotient respiratoire.
—		—	—	—
	kil.	cc.	gr.	
Oie n° I	3,980	609,250	1,11	0,75
Oie n° II	3,800	544,250	0,99	0,89

Le 11 janvier ces animaux sont soumis à une abstinence complète, qui a été prolongée jusqu'au 28. Ils avaient simplement de l'eau à leur disposition.

Modifications dans la production d'acide carbonique. — Presque ausssitôt après le début du jeûne, nous avons noté une diminution considérable dans la production d'acide carbonique. Comparons en effet à ce point de vue les quatre derniers jours de l'alimentation normale et les quatre premiers jours de l'inanition; nous trouvons une différence très sensible.

		OIE N° I — CO^2 p. kil. et p. heure. Vol.	Poids.	OIE N° II — CO^2 p. kil. et p. heure. Vol.	Poids.
		—	—	—	—
État normal		0,615	1,14	0,564	1,05
		0,666	1,22	0,476	0,87
		0,445	0,81	0,637	1,14
		0,711	1,27	0,500	0,90
Inanition.	1er jour . .	0,418	0,75	0,451	0,81
	2e — . .	0,415	0,74	0,461	0,82
	3e — . .	0,403	0,73	0,369	0,67
	4e — . .	0,356	0,65	0,333	0,61

1 Hanriot et Ch. Richet, Échanges respiratoires chez l'homme (*Travaux du Laboratoire de* Ch. Richet, t. III, p. 470, 1893).

Mais cette diminution d'acide carbonique ne s'est pas accentuée régulièrement jusqu'au dernier jour du jeûne. Elle a surtout été marquée au début, puis elle s'est maintenue au niveau où elle était le 5e jour. C'est seulement au 12e jour qu'elle s'est exagérée jusqu'au 17e.

Dans le tableau suivant, on pourra facilement comparer la production d'acide carbonique des deux premiers jours du jeûne avec celle des deux derniers.

		OIE N° I — CO^2 p. kil. et p. heure.		OIE N° II — CO^2 p. kil. et p. heure.	
		Vol.	Poids.	Vol.	Poids.
Jours d'inanition.	1er jour .	0,418	0,75	0,451	0,81
	2e — .	0,415	0,74	0,461	0,82
	16e — .	0,300	0,51	0,348	0,64
	17e — .	0,251	0,46	0,365	0,67

Ainsi, comme on le voit, à la dernière période de l'inanition, la production d'acide carbonique était bien plus faible que pendant les deux premiers jours.

Oxygène et quotient respiratoire. — Comme pour le dégagement d'acide carbonique, nous avons pu observer des modifications concernant l'absorption d'oxygène et la valeur du quotient respiratoire. La quantité d'oxygène absorbé a baissé sous l'influence du jeûne, mais dans d'assez faibles limites.

Quant au quotient respiratoire, il a bien sensiblement diminué, comme l'indiquent les moyennes suivantes :

		OIE N° I — CO^2 p. kil. et p. heure. Poids.	OIE N° I — Quotient respiratoire.	OIE N° II — CO^2 p. kil. et p. heure. Poids.	OIE N° II — Quotient respiratoire.
		gr.		gr.	
État normal	. . . .	1,11	0,75	0,99	0,89
Inanition.	du 1er au 5e jour .	0,68	?	0,72	0,59
	du 5e au 12e — .	0,71	0,53	0,71	0,52
	du 12e au 15e — .	0,57	0,57	0,63	0,60

Poids et température. — Parallèlement à ces études du chimisme respiratoire, nous n'avons pas négligé de surveiller la perte de poids et la température. Mais, pour tout ce qui touche à ces deux points particuliers, nous avons trouvé simplement la confirmation de faits nettement établis.

Ainsi, en faisant la moyenne de nos chiffres de pesée, nous avons constaté que la perte de poids en vingt-quatre heures était pour chacun de nos animaux 55 grammes environ. Quant à la perte par kilogramme et par heure, elle correspondait à 0gr,40. Ce sont là deux chiffres en tout point comparables aux chiffres donnés par tous les auteurs.

Au 17e jour de l'inanition, nos deux oies avaient perdu environ 36 p. 100 de leur poids primitif. Nous devons donc considérer que, si nous n'avions pas été dans l'obligation d'interrompre ces recherches, elles auraient encore vécu quelques jours. On sait en effet que la mort est proche quand la perte de poids atteint 40 p. 100.

Quant aux variations de la température, nous avons noté une diminution de 2° environ. La température initiale était en effet de 41°,5. Or le 12e jour elle était tombée à 40° pour un animal, à 39°,75 pour l'autre. Au 17e jour, la température était de 39°,1 et de 39°,2.

En résumé, dans cette étude faite uniquement en vue d'étudier les modifications des échanges respiratoires chez deux animaux gras en inanition, nous avons observé pendant un jeûne de dix-sept jours :

1° Une diminution considérable dans la production d'acide carbonique, dès le début du jeûne ;

2° Cette diminution reste à peu près constante pendant la période moyenne ;

3° Elle s'exagère dans les derniers jours ;

4° Il y a également une diminution de la quantité d'oxygène absorbé et de la valeur du quotient respiratoire.

LXXVII

NOTES DE TECHNIQUE PHYSIOLOGIQUE

Par M. É. Bardier.

I

Nouveau cardiographe pour le lapin et le cobaye.

Depuis l'application de la méthode graphique à la physiologie, de nombreux appareils ont été imaginés pour inscrire les battements du cœur. Ils portent le nom de cardiographes, et l'on peut dire que les modèles de ces instruments varient suivant l'espèce animale. Leur forme dépend en effet de la disposition particulière du thorax sur lequel on doit les appliquer.

Ainsi sur l'homme on utilise couramment le cardiographe de Marey, composé exclusivement d'un tambour explorateur que l'on applique au niveau de la région précordiale.

Sur le chien, le lapin et les autres petits animaux, on a l'habitude d'employer un instrument composé de deux tambours explorateurs que l'on fixe sur chaque côté du thorax. C'est le cardiographe à tambours conjugués de Marey, et il

est trop connu de tous pour que nous fassions ici sa description.

C'est assurément un appareil commode, mais il nous a paru qu'on pouvait avec avantage adopter un nouveau modèle basé sur le même principe que tous les autres et rappelant assez bien le cardiographe de l'homme.

Dans l'inscription graphique du cœur des petits animaux, il faut avant tout se préoccuper d'obtenir des cardiogrammes suffisamment amplifiés pour qu'on puisse étudier non seulement le rythme, mais aussi les divers caractères de la contraction. Il est donc indispensable d'obtenir des courbes où se reconnaissent facilement tous les éléments de la révolution cardiaque.

C'est ce qui nous a conduit à imaginer ce nouveau cardiographe, applicable à la fois au lapin et au cobaye, dont nous donnons ici même la reproduction.

Description de l'appareil. — Il est essentiellement composé de deux pièces : l'une est fixe, l'autre mobile.

La première n'est autre chose qu'un appareil de contention. Elle comprend deux arcs métalliques réunis l'un à l'autre par une articulation que commande la vis E. A l'extrémité de la branche gauche se trouve une ouverture carrée permettant l'exploration facile de la région précordiale. La branche droite, au contraire, est destinée à comprimer le côté opposé du thorax, de façon à rejeter le cœur à gauche. A cet effet, bien que ce ne soit pas représenté sur le dessin, elle est munie d'un tampon en feutre qui peut se mouvoir tout le long de l'arc, ce mouvement étant assuré par une vis à glissière. Cette mobilité du tampon permet de l'appliquer exactement sur le point du côté droit correspondant au cœur. Des crochets situés à la partie libre de ces deux branches, tout comme dans le cardiographe de Marey, sont destinés à fixer un lien de caoutchouc qui fait le tour de la cage thoracique.

La deuxième partie est un appareil explorateur maintenu sur un support que porte la branche gauche. On peut avec la

vis D l'élever ou l'abaisser tout le long du support. A l'extrémité de cette deuxième pièce est un tambour explorateur F, mobile en tous sens, grâce à l'articulation à billes B. La membrane de ce tambour peut être munie à son centre soit d'un bouton, soit d'une aiguille G, de façon à pouvoir limiter

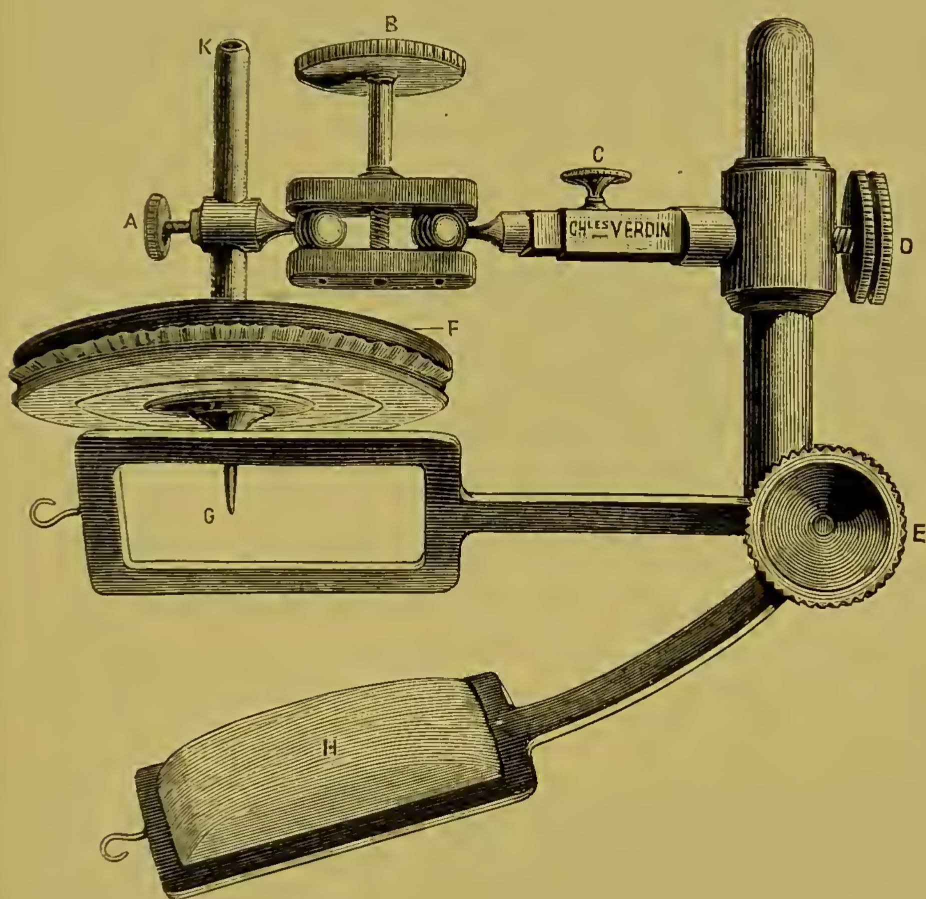


Fig. 46.

le mieux possible l'exploration. Le déplacement du tambour dans le sens vertical est assuré par la vis A. La vis C, au contraire, sert à déplacer horizontalement cet ensemble de pièces.

Mise en place du cardiographe. — Il faut avant tout placer l'appareil de contention, de telle façon que la fenêtre de la branche gauche corresponde bien au point où se fait sentir au maximum la pointe du cœur. En exerçant une contre-pression suffisante sur le côté droit du thorax à l'aide de la branche

droite, on arrive à percevoir au maximum les battements cardiaques. C'est alors qu'on doit fixer solidement l'appareil, avec un lien de caoutchouc qu'on attache au crochet, en serrant également la vis E.

Une fois cette opération terminée, on fixe l'appareil explorateur sur le support de la branche gauche. Grâce à sa mobilité extrême, et en s'aidant de l'articulation à billes et de la vis C, on s'assure que le tambour correspond bien à la fenêtre et que l'aiguille G est bien perpendiculaire à la région à explorer. Il suffit alors d'immobiliser cet appareil en serrant fortement la vis de l'articulation à billes.

On réunit ensuite le tambour explorateur à un tambour inscripteur pour consulter les déplacements du style de ce dernier. Avec la vis A, on applique très exactement l'aiguille du tambour explorateur au niveau précis du choc de la pointe du cœur, et on cherche ainsi à obtenir le maximum d'amplitude du tracé, en comprimant plus ou moins l'explorateur sur la paroi thoracique. Ce maximum atteint, la vis A est serrée et l'appareil en entier se trouve immobilisé.

Cet instrument présente, croyons-nous, certains avantages qui ressortiront clairement de l'examen de certains graphiques.

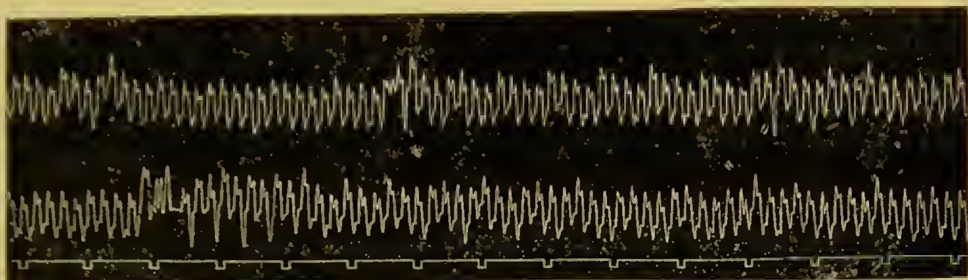
Amplitude du cardiogramme. — Si l'on jette un simple coup d'œil sur les graphiques 47 et 48, on constate facilement



Tracé n° 47. — Cardiogramme normal du lapin (réduction).

que le cardiogramme est assez amplifié pour qu'on puisse y reconnaître tous les éléments de la contraction cardiaque.

D'ailleurs, en faisant l'inscription avec une plus grande vi-



TRACÉ n° 48. — Cardiogramme normal du cobaye.

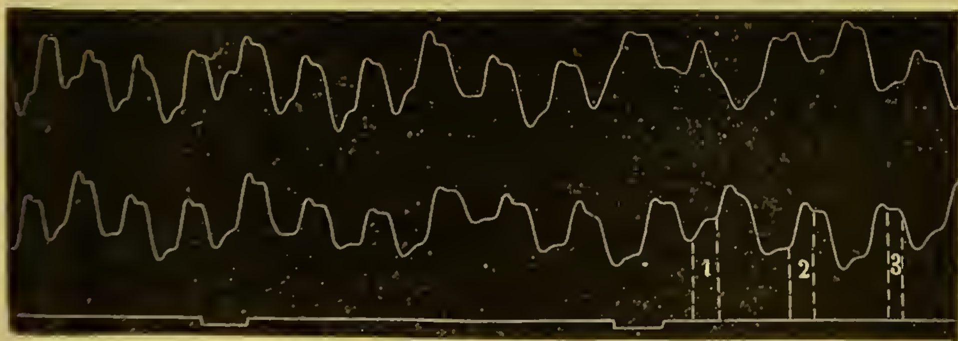
tesse (fig. 49 et 50), on peut mieux distinguer sur ces courbes



TRACÉ n° 49. — Cardiogramme normal du lapin, pris avec la vitesse moyenne du cylindre de MAREY.

1. Systole auriculaire. — 2. Systole ventriculaire. — 3. Claquement des valvules sigmoïdes.

les systoles auriculaire et ventriculaire et le claquement des valvules sigmoïdes.



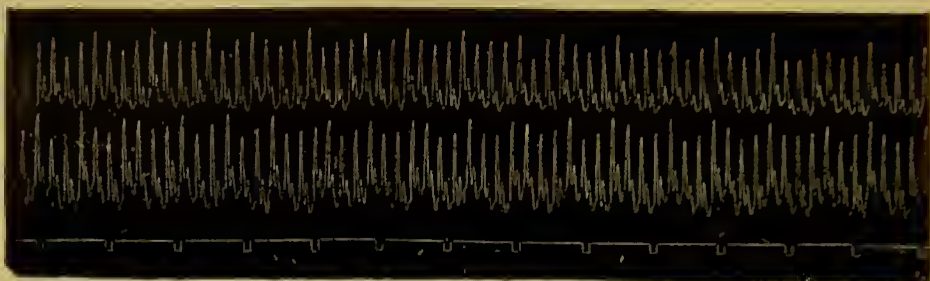
TRACÉ n° 50. — Cardiogramme normal du cobaye, vitesse moyenne.

(Même légende que pour le tracé n° 49.)

Dissociation des mouvements respiratoires et des battements du cœur. — On connaît l'inconvénient qui résulte de l'inscription simultanée des courbes respiratoire et cardio-

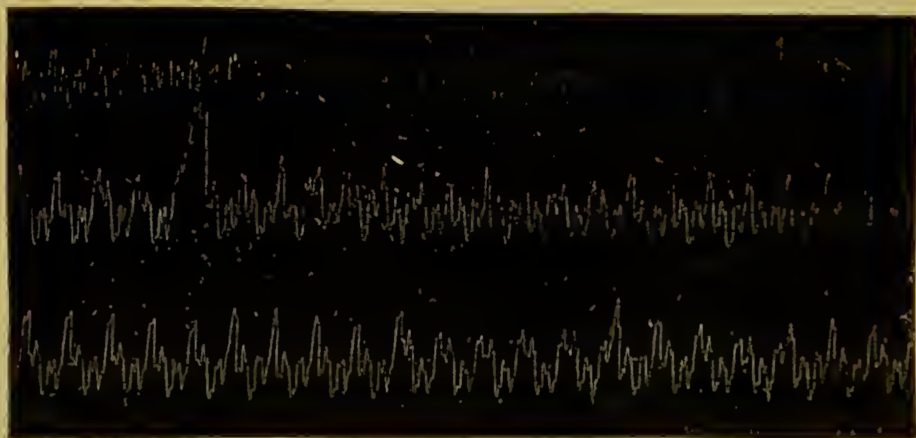
graphique. La première nuit sensiblement en général à la netteté de l'autre.

D'un autre côté, il paraît être bien malaisé de suspendre



Tracé n° 50. — Courbes respiratoire et cardiographique du lapin.

les mouvements respiratoires du thorax au point qu'ils ne se transmettront plus au cardiographe. On peut y arriver jusqu'à un certain point avec notre appareil. On n'a qu'à comprimer très légèrement le thorax, suffisamment toutefois pour



Tracé n° 51. — Courbes respiratoire et cardiographique du cobaye.

obtenir une amplitude raisonnable du tracé cardiographique. Les tracés 50 et 51 ont été pris dans ces conditions.

Variations fonctionnelles du cœur. — Il est évident que ce cardiographe peut permettre aussi d'étudier la physiologie pathologique du cœur dans les divers cas où l'on observe des variations de son rythme et des modifications des éléments de sa contraction. C'est ce que nous avons fait dans plusieurs séries de recherches que nous ne pouvons qu'indiquer à

grands traits, en renvoyant pour les détails aux mémoires spéciaux.

Action cardiaque des toxines[1]. — En injectant à des animaux diverses toxines, diphtérique ou pyocyanique par exemple, on provoque une série d'accidents au nombre desquels on observe souvent des désordres cardiaques. Ces derniers ressemblent d'une façon à peu près identique à ceux qui sont connus en clinique dans les maladies infectieuses. Chez l'homme, ces troubles consistent en du ralentissement, de l'arythmie, des intermittences, des bruits de dédoublement, etc., etc.

Nous avons pu reproduire expérimentalement ces lésions sur le cœur du lapin, et montrer les graphiques de ralentissement, d'arythmie, d'intermittences, de dédoublement du crochet correspondant au claquement des valvules sigmoïdes.

Action] de la bile sur le cœur du lapin[2]. — La bile possède une action cardiaque très nette quand on l'injecte dans les veines.

Son action sur le lapin se manifeste par un ralentissement instantané du cœur. Mais ce ralentissement est de très courte durée : vingt à trente secondes en moyenne.

La dose de 1,5 à 2 centimètres cubes d'une bile fraîche de bœuf suffit pour ralentir le cœur. Tout de suite après, il reprend son rythme normal.

Troubles cardiaques du lapin pendant la tétanisation[3]. — En soumettant des lapins à une tétanisation généralisée, on observe des perturbations du cœur et de la respiration.

Si la tétanisation est suffisamment prolongée, on peut déterminer la mort de l'animal. C'est ce que nous avons fait en surveillant la marche du cœur.

1. A. Charrin et G. Bardier. Action cardiaque des toxines. Pluralité des principes morbifiques. Déductions (*Arch. de Physiologie*, 1897).

2. E. Bardier. Action de la bile sur le cœur du lapin (*C. R. de Soc. de Biologie*, 1897).

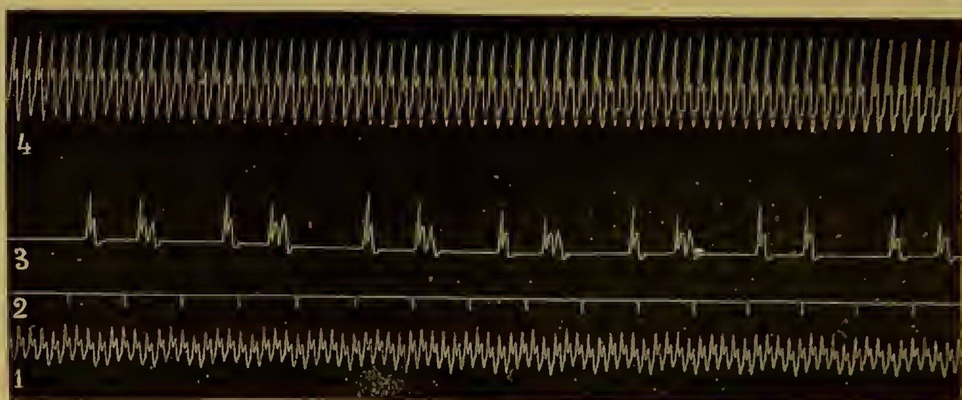
3. É. Bardier et Truchot. Troubles cardiaques du lapin pendant la tétanisation (*C. R. de la Soc. de Biologie*, juillet 1897).

En général, la mort survient après quarante à cinquante minutes de tétanisation, et le cœur présente les variations suivantes :

1° Il reste accéléré pendant les vingt ou vingt-cinq premières minutes.

2° Il devient alors intermittent et arythmique tout en restant accéléré, pendant dix minutes environ.

3° Enfin il se ralentit et présente de nombreuses intermit-



Tracé n° 52. — Action de l'extrait capsulaire sur le cœur du lapin.

1. Cœur normal. — 2. Secondes. — 3. Ralentissement du cœur aussitôt après une injection de 5 centimètres cubes d'extrait capsulaire au 1/100e. — 4. Augmentation d'amplitude des contractions cardiaques une heure après l'injection (réduction).

tences. L'arrêt définitif du cœur survient toujours quatre à cinq minutes après le début du ralentissement.

Action cardiaque de l'extrait capsulaire. — L'injection veineuse d'extrait de capsule surrénale modifie considérablement la pression sanguine et parallèlement le rythme cardiaque.

Nous avons attentivement étudié le rythme du cœur soumis à l'influence de cet extrait, et nous avons constaté des modifications très intéressantes.

C'est ainsi que l'extrait capsulaire à la dose de 3 à 4 centigrammes ralentit énormément le rythme cardiaque pendant deux à trois minutes. Survient ensuite une période d'arythmie après laquelle le cœur se ralentit encore pendant une minute

environ. Il reprend ensuite son rythme normal, mais ses pulsations sont plus fortes, et elles restent ainsi amplifiées bien longtemps après l'injection.

Le graphique n° 52 donne une idée suffisante de ces modifications.

Tels sont les principaux avantages que nous paraît présenter l'instrument dont nous avons donné plus haut la description.

Nous devons encore ajouter que sa division en deux parties, l'une fixe, l'autre mobile, lui assure une immobilisation suffisante, après la mise en place, pour que les mouvements de l'animal ne puissent le déplacer.

Il importe toutefois de se bien assurer qu'il n'a pas changé de place, après des mouvements trop violents.

Nous jugeons utile aussi de rappeler que, pour des recherches de cardiographie, il est essentiel d'expérimenter sur des lapins assez jeunes. Leur thorax étant d'une grande mobilité se laisse facilement déprimer et la mise en place de l'explorateur est très simple. On a toujours, dans ce cas, l'avantage d'obtenir des cardiogrammes très amplifiés.

II

Nouvelle canule à pression sanguine.

S'il est une expérience courante dans les laboratoires, c'est bien celle qui consiste à prendre la pression sanguine d'un animal. Il n'est certainement pas de physiologiste qui ne l'ait exécutée souvent et qui ne connaisse le grave inconvénient résultant très souvent de l'apparition d'un caillot dans la canule ou dans le vaisseau. L'inscription graphique s'arrête aussitôt, et, pour continuer l'expérience, il faut procéder à des manipulations parfois assez longues, toujours ennuyeuses.

Aussi s'est-on ingénié à chercher des solutions salines qui retardent le plus possible la coagulation du sang. Parmi elles, il en est d'excellentes; mais aucune, on peut le dire, n'est parfaite à ce point de vue.

De même pour les divers modèles de canules; aucune ne donne à l'opérateur la garantie qu'à un moment déterminé le caillot sanguin ne se formera pas.

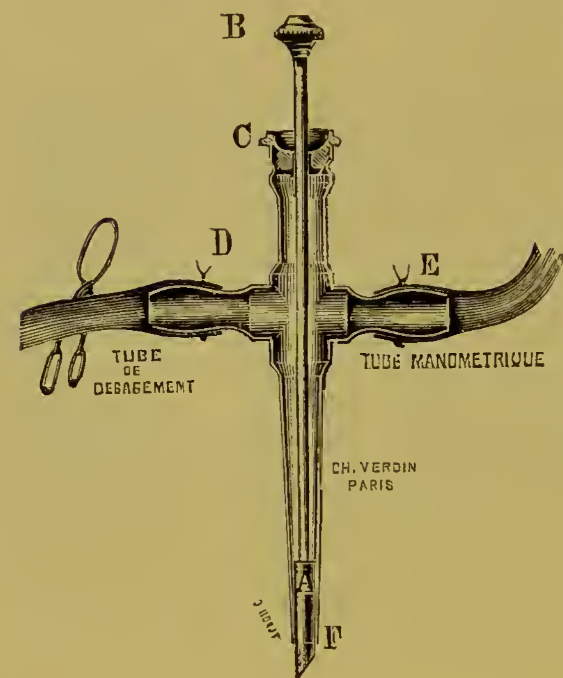


Fig. 53.

A défaut d'un appareil répondant complètement à tous les desiderata, nous avons imaginé une nouvelle canule à pression qui nous paraît présenter de très sérieux avantages, et dont nous allons faire la description :

Description de la canule. — Comme le montrent nos dessins, cette canule présente trois tubulures : F, D, E.

L'une d'elles F, située dans l'axe principal, est destinée à être mise en communication avec l'artère à explorer. Les deux autres, D et E, sont latérales. Un tube de caoutchouc, que nous pouvons appeler *tube manométrique*, relie la tubulure E au manomètre.

Quant à la tubulure D, elle correspond directement à E et communique librement avec elle : elle sert au dégagement et au lavage de la canule. Elle est munie à cet effet d'un tube en caoutchouc — *tube à dégagement* — obturé à son extrémité libre par une pince quelconque que l'on doit pouvoir très facilement enlever.

Cette canule se distingue par la présence d'un mandrin intérieur AB, mobile le long de l'axe principal. Un bouton B placé à son extrémité supérieure permet de l'abaisser ou de le soulever à volonté. A sa partie inférieure, au contraire, se trouve un renflement A, qui au moment où le mandrin est complètement baissé obture hermétiquement la canule.

Si le mandrin est dans la position qu'il occupe (fig. 53) la tubulure F n'est plus en communication avec D et E. Si au contraire le mandrin est soulevé (fig. 54), les trois voies D, E, F communiquent librement entre elles. Il est donc très aisé de comprendre que par le soulèvement ou l'abaissement du mandrin on peut intercepter ou établir la communication entre les voies D, E, F.

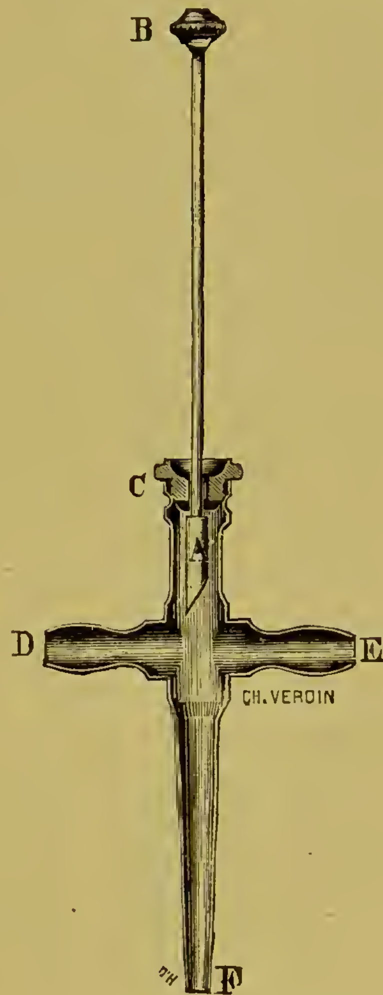


Fig. 54.

Mais il faut toutefois considérer que dans n'importe quelle situation du mandrin les voies latérales D et E communiquent toujours librement.

Technique. — Quand on veut se servir de cet instrument, le mandrin doit tout d'abord occuper la place qu'il présente dans la figure 53. On établit alors la communication entre le manomètre et la tubulure E.

On charge le manomètre, et on a bien soin avant tout de chasser l'air de la canule en faisant passer une certaine quantité de liquide dans l'intérieur : après quoi on obture l'extrémité du tube à dégagement, à l'aide d'une pince. On met le

liquide manométrique sous la pression que l'on désire avoir.

La dernière manipulation consiste à relier l'artère à la tubulure F, comme s'il s'agissait d'une canule ordinaire.

Tant que le mandrin est placé comme dans la (fig. 53, son extrémité inférieure empêche la rentrée du sang dans la canule. Or le liquide manométrique se trouve dans l'intérieur même de la canule sous la pression qui lui a été donnée avant l'expérience.

Quand tout est ainsi disposé, et au moment où l'on veut inscrire la pression, il suffit de soulever le mandrin (fig. 54). Le sang arrivant au contact de la solution anticoagulante lui transmet les oscillations que le manomètre inscrit.

Cette manipulation si facile offre surtout des avantages au moment de la formation du caillot. On s'en débarrasse en effet sans perdre un instant. Il suffit d'interrompre l'inscription par l'abaissement du mandrin. On lave aussitôt la canule qui reste en place, en desserrant la pince du tube à dégagement et en chassant du liquide à travers la canule jusqu'à ce qu'il sorte par la tubulure D, absolument clair.

Pas n'est besoin, comme on le voit, d'interrompre la communication avec le manomètre et d'enlever la canule.

Quand on voudra recommencer l'inscription, on n'aura qu'à soulever le mandrin.

Prenons encore le cas d'une longue expérience au cours de laquelle il sera indispensable à un moment déterminé d'avoir le graphique de la pression. Dès le début, on peut placer la canule comme nous l'avons indiqué précédemment, en laissant donc le mandrin complètement baissé. Elle peut rester ainsi en place des heures entières, et il est matériellement impossible qu'un caillot se forme dans la canule. Au moment voulu, il n'y aura qu'à soulever le mandrin pour que la pression s'inscrive.

Le maniement seul du mandrin permet donc d'établir ou d'arrêter à volonté l'inscription. C'est à peu près la seule manœuvre à faire, et, comme on le voit, elle est fort simple.

LXXVIII

CANULE OBTURATRICE

POUR FISTULE GASTRIQUE

Par J. Carvallo et P. Langlois

Dans les recherches que l'on veut entreprendre pour étudier les fonctions de l'estomac, on a besoin non seulement de recueillir le suc gastrique, mais surtout de pouvoir se rendre compte très fréquemment de l'état de la digestion et des modifications que présente la muqueuse gastrique. A cet effet, il faut établir dans l'estomac une fistule suffisamment large, pour introduire facilement, soit le doigt, soit une pince permettant d'aller à la recherche des cubes d'albumine ou autres blocs alimentaires témoins, soit encore une petite lampe électrique, susceptible d'éclairer la cavité stomacale et d'en permettre l'examen direct.

Les premiers physiologistes qui ont établi des fistules gastriques, se préoccupant essentiellement de recueillir du suc gastrique, se servaient de canules qui, une fois mises en place, ne pouvaient que très difficilement être retirées. Leur but même était de restreindre autant que possible la grandeur de la fistule et d'obtenir le maximum d'adhérence entre l'appareil obturateur et les parois abdominales. Telles sont les canules de Blondlot[1], de Claude Bernard[2]; les modifications

1. Traité analytique de la digestion, p. 205. (*Journ. de la Physiol.*, t. I. p. 89.)

2. Leçons de Physiologie expérimentale, etc., t. II, p. 387.

très heureuses apportées par Laborde, puis par Dastre[1], n'avaient encore qu'un seul but, réduire au minimum la plaie stomacale, en permettant au besoin le retrait de l'appareil. Toutefois nous avons pu constater que ces dernières canules, malgré la double demi-lune pivotante, ne pouvaient, après quelques jours, être retirées facilement, c'est-à-dire sans amener un traumatisme de la muqueuse gastrique, et, par suite, des perturbations possibles dans son activité fonctionnelle.

A côté des canules fixes, nous devons mentionner les obturateurs, tels que ceux employés par Bassow[2], Bardeleben[3], Contejean[4], etc., qui répondent aux *desiderata* posés plus haut : large fistule gastrique et par suite examen facile de l'intérieur du viscère. Ces appareils sont cependant d'un maniement assez difficile et exigent des animaux parfaitement dressés ; d'autre part, ils doivent être complètement enlevés quand on veut recueillir simplement le suc gastrique.

L'appareil que nous avons fait construire par M. Verdin présente les avantages des canules précédentes, tout en pouvant être enlevé avec la plus grande facilité. Et, d'autre part, les progrès réalisés dans l'ntilisation des métaux légers ont permis de lui donner un calibre tel que, la canule une fois enlevée, l'orifice gastrique est assez grand pour permettre toutes les explorations nécessaires.

La canule obturatrice est constituée par deux moitiés de cylindres creux, munis à leur extrémité d'une ailette légèrement incurvée de 2 centimètres de long. Les deux demi-cylindres sont munis d'un pas de vis destiné à recevoir une rondelette filetée qui les maintient exactement l'un contre l'autre. La coaptation exacte des deux moitiés du cylindre est

1. *Soc. de Biol.*, 1887, XXXIX, 598-600.
2. *Bull. de la Soc. impér. d. Natur. de Moscou*, t. XVI.
3. *Arch. f. physiologische Heilk.*, t. VIII, p. 2.
4. Contribution à l'étude de la physiologie de l'estomac. (*Thèse de Paris*, 1892.)

assurée par l'existence d'une rainure (branche femelle) et d'un filet (branche mâle) et en outre des taquets situés à la partie inférieure, au niveau des ailettes, s'opposent au glissement et assurent la concordance du filetage.

Une large rondelle métallique R, très mince, constitue la plaque externe, sur laquelle vient s'appliquer l'anneau fileté E, permettant une pression variable suivant le gonflement des tissus. La canule est enfin fermée par un bouchon métallique B. Nous avons été conduits, depuis que notre planche a été dessinée, à modifier le bouchon B, de telle sorte qu'il recouvre complètement le filetage et le protège contre les dents de l'animal. De même, nous substituons souvent à la plaque métallique R une simple rondelle en cuir plus souple et plus légère, et qui n'irrite pas la peau de l'animal.

Introduction de la canule. — A la rigueur, la mise en place de la canule obturatrice peut être faite sans délai après l'ouverture de l'estomac, mais il nous a paru préférable d'attendre l'accolement des diverses parties suturées.

La gastrotomie se fait suivant les procédés ordinaires : insufflation d'air dans l'estomac de l'animal. Sutures séro-musculeuse et muco-cutanée. L'animal qui, avant l'anesthésie chloroformique, a reçu une forte dose de la solution spartéo-morphique (1 centigramme de morphine et 5 milligrammes de spartéine par kilogramme), reste après l'opération très tranquille; il est maintenu pendant quarante-huit heures, temps suffisant pour permettre l'accolement de la muqueuse à la peau. La sécrétion gastrique étant nulle, grâce à l'état de jeûne et à l'action persistante de la morphine, il suffit d'assurer l'occlusion temporaire par une couche d'ouate imbibée de collodion iodoformé.

Au bout de quarante-huit heures la canule est introduite. La branche femelle étant placée la première sans la moindre difficulté, il suffit, pour mettre en place la branche mâle, de faire glisser l'ailette sur le bord droit de la première branche jusqu'à son introduction dans l'estomac et de la faire basculer

ensuite. Le seul moment délicat de cette manœuvre est l'affrontement exact des deux branches de la canule. Une simple précaution suffit cependant : quand on fait basculer la seconde branche sur la première, ne pas perdre le contact des rainures à la base même des ailettes. La mise en place des autres pièces ne souffre aucune difficulté.

Nos chiens en expérience ont porté cette canule plusieurs

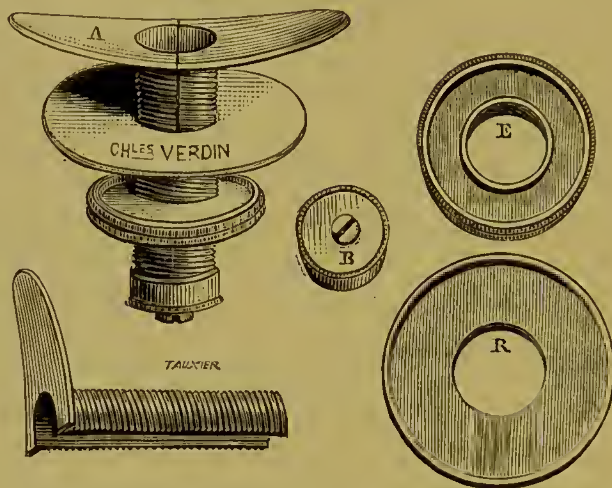


Fig. 55. — Canule obturatrice pour fistule gastrique de J. Carvallo et P. Langlois.

A, canule montée ; R, rondelle externe ; E, anneau fixateur ; B, bouchon obturateur. — La canule est disposée de telle sorte qu'il est facile de fixer, en enlevant le bouchon obturateur, une poire en caoutchouc permettant de recueillir constamment le suc gastrique et d'en obtenir ainsi des quantités considérables.

mois ; presque tous les jours on leur enlevait complètement l'appareil, deux ou trois fois au moins dans l'espace de trois heures, sans que leur santé en ait souffert. Ils sont gais et dociles, et se prêtent de bonne grâce à toutes les manipulations pour la prise du suc gastrique et l'exploration digitale de la cavité stomacale. Avant chaque repas d'épreuve, en effet, il est indispensable de s'assurer de la vacuité de l'organe et de l'état de sa muqueuse.

LXXIX

ACTION

DES

INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE PEPTONE

SUR LE SANG ET SUR LA LYMPHE

Par MM. J. Athanasiu et J. Carvallo.

1. — HISTORIQUE

Albertoni [1] et Schmidt-Mulheim [2] ont découvert presque en même temps que la peptone injectée dans le système circulatoire du chien rend le sang et la lymphe incoagulables.

Le premier de ces auteurs a, de plus, vu que l'action anticoagulante de la peptone, très intense sur le sang des carnivores, est à peu près nulle sur celui des herbivores. Schmidt-Mulheim, de son côté, a démontré que la peptone doit être injectée dans le sang du corps vivant pour qu'elle agisse. Sur le sang *in vitro* elle est inactive dans les proportions employées pour l'injection intra-veineuse.

1. Albertoni (P.), Ueber die Peptone (*C. W.*, 1880, n° 32).
2. Schmidt-Mulheim. Beiträge zur Kenntnis des Peptons und seiner physiologischer Bedeutung (*A. P.*, 1880; *C. W.*, 1880, n° 27).

L'immunité qu'une injection de peptone confère, pour un temps plus ou moins long, au chien, contre une nouvelle injection, n'a pas échappé à SCHMIDT-MULHEIM.

En 1881, FANO[1] reprend l'étude de la question, et cherche à éclaircir par quel mécanisme la peptone empêche la coagulation du sang. Ses recherches lui prouvèrent d'abord que la peptone injectée dans le système circulatoire ne se transformait en aucun albuminoïde du sang, et son élimination de l'organisme était très rapide. Ne la trouvant pas dans le sang, alors que celui-ci était encore incoagulable, FANO conclut que ce n'était pas la peptone en elle-même qui agissait sur la coagulation sanguine. Elle ne servirait qu'à forcer l'organisme à la production d'une *substance anticoagulante*, formée aux dépens des matériaux albuminoïdes du sang. Quant à l'action même de cette substance anticoagulante, FANO croit qu'elle permet aux leucocytes de détruire le *ferment-fibrine* qui, d'après cet auteur, *existerait normalement dans le sang de peptone.*

Parmi les preuves apportées par FANO à l'appui de cette théorie nous citerons les plus importantes : le sang de peptone empêche la coagulation du sang normal *in vitro*, ce que la peptone à des doses bien plus fortes ne peut faire ; le sang ou le plasma de peptone injectés dans les vaisseaux du lapin rendent son sang incoagulable, alors que le lapin est presque réfractaire à la peptone ; ces propriétés du sang de peptone disparaissent sous l'influence d'un courant de CO^2 qui précipiterait la substance anticoagulante.

La plupart des physiologistes qui se sont occupés de l'étude de la coagulation sanguine ont aussi étudié l'action de la peptone sur le sang.

WOOLDRIDGE[2], par exemple, dans ses recherches sur la

1. FANO (G.). Das Verhalten des Peptons und Trypton gegen Blut und Lymphe (*A. P.*, 1881) ; — Il peptone e il triptone nel sangue e nella linfa (*Arch. per le Scienze mediche*, 1882) ; — De la substance qui empêche la coagulation du sang et de la lymphe (*A. i. B.*, 1882).

2. WOOLDRIDGE. *Chemistry of the blood.*

coagulation du sang, s'est servi presque exclusivement du sang de peptone. Bien que nous ne puissions faire ici la description détaillée de ces travaux, recueillis dans un volume par STARLING, nous tenons à signaler quelques points qui touchent directement au mécanisme de l'action anticoagulante de la peptone.

WOOLDRIDGE a été amené par ses recherches à la conclusion que les éléments figurés du sang ne prennent aucune part à sa coagulation. Les matériaux générateurs de la fibrine se trouveraient en solution dans le plasma. WOOLDRIDGE les appelle le fibrinogène A et le fibrinogène B. — Quand le sang sort des vaisseaux, le ferment-fibrine prend naissance de l'action réciproque entre ces deux sortes de fibrinogène. — La peptone agirait, d'après WOOLDRIDGE, en empêchant cette action et, par conséquent, la formation du ferment-fibrine. — Toutes les recherches de WOOLDRIDGE prouvent, en effet, que le ferment-fibrine fait défaut dans le sang peptonique.

RAUSCHENBACH[1] (1882) est arrivé aux mêmes résultats que WOOLDRIDGE, pour ce qui concerne l'absence du ferment-fibrine dans le sang de peptone.

POLLITZER[2] (1885) a reconnu que, parmi les produits dérivés de la digestion peptique des albuminoïdes, la *deutéro-albumose* et surtout l'hétéro-albumose, de KÜNE, se montrent les plus actives.

CAMPBELL[3] (1887), en parlant des travaux bien connus de WOOLDRIDGE[4] et de HOFMEISTER[5], suppose que les leucocytes sont occupés à la transformation de la peptone injectée dans le sang, et que par là ils deviennent impuissants à fournir le ferment-fibrine. L'auteur n'apporte aucune expérience nou-

1. RAUSCHENBACH. *Ueber die Wechselwirkung zwischen Protoplasma und Blutplasma*. D. Dorpat, 1882.
2. POLLITZER. Albumosen und Peptonen (*Z. B.*, 1885, et *J. P.*, 1886).
3. CAMPBEL. *John Hopkin's University Rep.*, Baltimore, 1887.
4. WOOLDRIDGE. *Proceedings of Roy. Soc. Lond.*, XXV, XXVI et XXVII.
5. HOFMEISTER. *Zeitschr. f. physiol. Chemie*, V.

velle pour démontrer que les choses se passent ainsi qu'il veut bien le croire.

Pekelharing[1] (1891) a prouvé que l'injection d'une solution de peptone contenant une certaine quantité de $CaCl^2$, laisse la coagulabilité du sang intacte. Mais, si l'on injecte le $Ca\,Cl^2$ avant ou après la peptone, le sang devient incoagulable.

Lowit[2] (1892), Wright[3] (1893) et beaucoup d'autres expérimentateurs ont constaté une diminution dans le nombre des leucocytes à la suite des injections intraveineuses de peptone. Ils avaient conclu à la destruction de ces éléments par la peptone. Cette hypothèse paraissait confirmée par les recherches de Botkin[4], qui avait vu les leucocytes se dissoudre complètement si on les mettait en contact avec une solution de peptone. Bottazzi[5] a critiqué ces expériences, en disant que la peptone employée par Botkin devait contenir de la pepsine. Nous avons démontré d'autre part que c'est tout le contraire qui a lieu dans l'organisme. Les leucocytes du sang de peptone jouissent d'une vitalité remarquable.

Bruce[6] a cherché, au moyen des coupes pratiquées dans les différents tissus après l'injection intraveineuse de peptone, à voir s'il ne se produirait pas une accumulation des leucocytes dans une région quelconque de l'organisme. Ses recherches n'ont pas été couronnées de succès.

Lahousse[7] (1892) a trouvé dans le sang de peptone une augmentation de la quantité d'oxygène et une diminution de CO^2. La proportion des bases du sang n'est pas changée par la peptone.

1. Pekelharing. Ueber die Bedeutung der Kalksalze für die Gerinnung des Blutes (*Internat. Beitr. z. wiss. Med. Festchr. R. Virchow*. Berlin, 1891).
2. Lowit. *Studien zur Physiologie und Pathol. des Blutes und der Lymphe*, Iéna, 1892.
3. Wrigth. *Proceed. Roy. Soc. Lond.*, 1893.
4. Botkin. *Virchow's Archiv*, VII, 134-135.
5. Bottazzi. *Lo Sperimentale*, 1896.
6. Bruce. *Proceedings Roy. Soc. Lond.*, LV, 295 et 333.
7. Lahousse (E.). Nouvelles recherches sur le sang peptonisé (*Bull. Acad. Roy. de Belgique*, 1892).

Les recherches de Grosjean[1] (1892) ont fait beaucoup avancer nos connaissances sur l'action anticoagulante de la peptone. — Nous savons, grâce à lui, que cette action est due uniquement à la propeptone, substance toujours mélangée à la peptone impure que l'on trouve dans le commerce. *In vitro*, la propeptone ne suspend la coagulation qu'à des doses tout aussi grandes que celles du sucre ou du chlorure de sodium. — Les animaux herbivores (lapin) ne sont pas absolument réfractaires aux injections de propeptone; mais il faut employer des doses toujours supérieures à $0^{gr},3$ par kilogramme du corps.

Grosjean a encore étudié l'action de la propeptone et de la peptone sur la pression sanguine, sur la respiration, sur la sécrétion urinaire. La dose mortelle a été ainsi déterminée pour les différentes espèces.

Starling[2] (1893) a prouvé que l'élimination de la peptone ou de la propeptone n'est pas si rapide qu'on le croyait généralement, et qu'on peut en trouver dans le sang des quantités considérables, une à deux heures après l'injection. Il a employé l'acide trichloracétique, qui précipite tous les albuminoïdes, excepté les peptones et les propeptones.

Contejean[3] (1895), par toute une série d'expériences des plus ingénieuses, cherche à défendre l'opinion de la substance anticoagulante, produite par l'organisme sous l'influence de la peptone. Toutefois l'origine même de cette substance, telle que l'explique l'hypothèse de Fano, ne le satisfait point. Il croyait à l'intervention de tous les tissus du corps et plus spécialement du foie et de la masse intestinale, dans la production de cette substance qui empêche la coagulation du

1. Grosjean. Recherches sur l'action physiologique de la propeptone (*Mémoires de l'Acad. Roy. de Belgique*, 1892); — *Arch. de Biologie*, 1893.

2. Starling. Contribution to the physiology of lymph secretion (*J. P.*, 1893).

3. Contejean (Ch.). Recherches sur les injections intra-veineuses de peptone et leur influence sur la coagulabilité du sang chez le chien (*A. d. P.*, 1895). — Nouvelles recherches sur l'influence des injections intra-vasculaires de peptone sur la coagulabilité du sang chez le chien (*A. d. P.*, 1895).

sang. Le rôle prépondérant du foie a été mis en évidence par Contejean, soit en isolant cet organe de la circulation, soit en extirpant le plexus cœliaque, qui entrave aussi l'action spécifique de la peptone. Contejean démontre en même temps que la rapidité de l'injection n'est pas indifférente pour l'action de la peptone. Des doses de peptone de $0^{gr},1$ à $0^{gr},2$ par kilogramme du corps, qui, injectées rapidement produisent l'incoagulabilité du sang, peuvent être complètement inactives si l'injection est faite avec une extrême lenteur. Mais, dans ce cas, quoique le sang ait gardé son pouvoir de coaguler, l'organisme a ressenti l'influence de la peptone. En effet, comme Contejean le prouve, cet organisme est immune pour une nouvelle injection de peptone. L'étude de l'immunité contre la peptone a été spécialement étudiée par Contejean. C'est ainsi qu'il démontre que l'injection du sang ou du plasma de peptone faite à un chien le rend immune contre une injection de peptone.

Dans ce cas, le sang ou le plasma de peptone peuvent être introduits dans une cavité séreuse sans que pour cela leur pouvoir immunisant soit diminué. Il n'en est pas de même pour la peptone, et Contejean a introduit dans le péritoine d'une chienne de 15 kilogrammes 66 grammes de peptone, sans pouvoir la rendre immune contre une injection de peptone faite vingt-quatre heures après.

La substance immunisante et anticoagulante est sécrétée par les cellules du corps. Contejean la *croit* analogue à celle qui existe dans les têtes de sangsues, avec la seule différence qu'elle est détruite par la chaleur.

L'incoagulabilité du sang de peptone n'est pas indéfinie, et quand il se *coagule*, il ne faut pas incriminer la putréfaction. Contejean a recueilli aseptiquement le sang de peptone, et il a vu que ce sang finit toujours par se coaguler.

Gley et Pachon[1] ont constaté que la ligature des lympha-

1. Gley et Pachon. *A. d. P.*, 1895; — *C. R.*, 1895.

tiques du foie entrave l'action de la peptone, d'où ces physiologistes concluent que le foie est l'organe unique qui intervient dans le mécanisme de l'incoagulabilité du sang par la propeptone.

Ces résultats de Gley et Pachon ont été contestés par Starling[1].

Ledoux[2] (1895) confirme les résultats de Fano en ce qui concerne l'action du sang peptonique sur le sang du lapin. Il a vu en même temps que l'addition des sels de calcium au sang de propeptone n'amène pas sa coagulation plus vite qu'une quantité égale de chlorure de sodium. La substance anticoagulante ne serait, d'après Ledoux, qu'un produit de transformation de la propeptone, et elle agirait en détruisant le ferment-fibrine, de même que l'extrait des sangsues.

II. — ACTION DE LA PEPTONE SUR LES ÉLÉMENTS FIGURÉS DU SANG.

a) *Leucocytes.* — Parmi les premières modifications que l'injection intraveineuse de propeptone provoque dans le sang, il faut placer l'*hypoleucocytose intense*. On peut, de plusieurs manières, se rendre compte de cette diminution du nombre des globules blancs dans le sang de peptone. Si, par exemple, on fait centrifuger des quantités égales de sang oxalaté et de sang de peptone, on est frappé par la différence nette que présentent les couches des leucocytes de ces deux sortes de sang. Alors que cette couche est très apparente dans le sang oxalaté, elle fait presque complètement défaut dans le sang de peptone. Mais, en poussant l'analyse plus loin, on arrive, par la numération des globules, à mettre bien mieux en évidence cette *hypoleucocytose*. Ainsi le tableau suivant nous indique dans quelles limites la diminution

1. Starling. *J. P.*, 1895, XIX, 15.

2. Ledoux. Recherches comparatives sur les substances qui suspendent la coagulation du sang (*Arch. de Biol.*, 1895).

dans le nombre des leucocytes a lieu après une injection de propeptone.

Nombre de globules blancs par millimètre cube de sang.

QUANTITÉS de peptone[1] injectées.	SANG NORMAL (Carotide).	CINQ MINUTES après l'injection.	SIX HEURES après l'injection.
0gr,5 par kilog. . .	8837	2705	»
1 — — . . .	10800	2600	»
1 — — . . .	16240	4905	9687

1. Nous nous sommes servis dans toutes nos recherches de la peptone de Witte, très riche en propeptone.

L'hypoleucocytose, par elle seule, démontre une action spéciale de la propeptone sur les globules blancs du sang. Ils ne sont pas distincts, ainsi qu'on l'a cru tout d'abord; car, si on poursuit l'examen du sang sur l'animal peptonisé, on voit que leur nombre revient à la normale au bout d'un temps variable entre trois et huit heures.

L'examen du sang peptonique nous montre encore que les leucocytes qui s'y trouvent jouissent d'une vitalité très grande. Leurs mouvements amiboïdes sont tellement exagérés qu'*à vue d'œil* ils émettent des prolongements sarcodiques. Ils se déplacent sur le champ du microscope avec une grande facilité. Ces phénomènes s'observent à la température ambiante, alors qu'à l'état ordinaire il faut employer la platine chauffante pour voir les mouvements amiboïdes des leucocytes du chien.

Les globules blancs des batraciens ressentent aussi l'action de la peptone. Si en effet on injecte un centimètre cube d'une solution de peptone (10 p. 100) dans le cœur de la grenouille, son sang devient incoagulable. L'examen de ce sang montre alors la même superactivité des leucocytes.

Cette exagération de la vitalité peut durer très longtemps dans le sang de peptone recueilli aseptiquement. Pour bien observer ce phénomène, nous procédons de la manière suivante : dans la chambre humide de Ranvier, bien stérilisée, on met une goutte de plasma peptonique, prise aseptiquement au niveau de la couche des globules rouges (où les leucocytes sont plus abondants) ; on couvre avec une lamelle passée à la flamme et on borde avec de la paraffine. Sur une pareille préparation, à l'abri de tout germe extérieur, on peut voir qu'après quarante-huit heures la plupart des leucocytes sont aussi vivants qu'immédiatement après leur sortie de l'organisme.

Mais il y a un autre phénomène que nous avons pu observer. Au bout d'un temps plus ou moins long, plusieurs globules blancs, surtout ceux dont les mouvements amiboïdes ont cessé, émettent à leur superficie des petits bourgeons, qui, en s'étirant de plus en plus, finissent par se séparer et devenir libres dans le plasma. On peut rencontrer sur la préparation des globules blancs entourés de ces bourgeons qui présentent les dimensions les plus variables.

Ces petits corpuscules, d'origine leucocytaire (protoplasmique ou nucléaire), une fois devenus libres, sont encore quelque temps faciles à distinguer ; mais en les suivant on voit qu'ils deviennent de plus en plus transparents, comme s'ils se laissaient imbiber par le plasma, pour prendre à peu près le même indice de réfraction que celui-ci.

Dans cet état, leur coloration est presque impossible, tout au moins avec les colorants que nous avons employés (mélange Ehrlich-Biondi-Heidenhain, éosine, hématéine, bleu de méthyle). Si nous refroidissons la préparation à 0°, leurs contours deviennent plus distincts et présentent beaucoup de ressemblance avec les corpuscules décrits par Wooldridge.

b) *Globules rouges et autres éléments figurés du sang.* — Le nombre de globules rouges augmente dans le sang de

peptone, et plus d'une fois nous avons eu l'occasion de constater ce phénomène.

Nous avons pu bien observer cette augmentation dans le nombre des hématies en employant le procédé suivant : dans une série de tubes du même diamètre, on recueille une quantité de sang égale (1 cent. cube, par exemple) avant la peptone et 5, 10, 15, 20, 25, 30, 40 minutes après la peptone. On empêche la coagulation du sang normal au moyen de l'oxalate de soude en poudre. On centrifuge tous ces tubes en même temps (3 heures), et on voit alors que, tandis que la couche liquide va en diminuant du sang normal au sang de peptone, la hauteur de la couche des globules suit une marche inverse. La numération des globules nous montre aussi cet accroissement du nombre des hématies dans le sang de peptone. Le tableau suivant résume le résultat de trois expériences.

	AVANT LA PEPTONE.		APRÈS LA PEPTONE.	
	Globules rouges.	Globules blancs.	Globules rouges.	Globules blancs.
I.	6 119 000	12 400	6 800 000	721
II.	7 758 000	18 000	8 308 000	500
III.	6 572 000	10 605	8 676 000	1 400

Les globules rouges conservent parfaitement leur hémoglobine et fixent l'oxygène de l'air ambiant exactement de même qu'à l'état normal. Ils mettent un temps très long à se déformer, ainsi que Fano l'avait déjà remarqué. Nous n'avons pas pu voir leurs mouvements contractiles, observés par Cavazzani, mais l'ensemble de leurs propriétés nous indique que, dans le sang de peptone, ces éléments sont tout aussi vivants que les leucocytes.

Quant aux autres éléments figurés du sang (hématoblastes

de Hayem, plaquettes de Bizozzero, etc.), leur présence dans le sang de peptone n'est pas très constante. Néanmoins on trouve assez souvent dans les couches inférieures du plasma, recueilli après une première centrifugation, des petits corpuscules ronds ou ellipsoïdaux qui ressemblent beaucoup aux plaquettes de Bizzozero.

III. — ACTION DE LA PROPEPTONE SUR LE PLASMA SANGUIN

Par la centrifugation du sang de peptone, on obtient un plasma clair, d'un jaune citrin. Si on chauffe ce plasma à une température voisine de 56° à 58°, un précipité se produit, qui n'est autre chose que la substance fibrinogène. On peut encore mettre en évidence le fibrinogène, au moyen du NaCl qui, ajouté au plasma jusqu'à saturation, le précipite. Donc le fibrinogène ne fait pas défaut dans le sang de peptone, ainsi que d'autres expérimentateurs l'ont vu.

L'addition de l'oxalate d'ammoniaque provoque dans le plasma peptonique un trouble bien apparent, formé par la précipitation de l'oxalate de chaux, dont les cristaux sont facilement reconnaissables au microscope. *Par conséquent les sels de chaux existent dans le sang de peptone.*

Le plasma du sang de peptone possède une alcalinité égale, sinon inférieure à celle du plasma normal. Voici comment nous avons procédé.

Nous avons employé d'abord la méthode de Lœwy et Zuntz[1]. On reçoit le sang normal dans un volume égal d'une solution de sulfate de soude (10-20 p. 100) ou de NaCl (10 p. 100), et, pour que les conditions soient les mêmes, nous mélangeons le sang de peptone aussi avec un volume de la solution de sulfate de soude ou de NaCl. Nous savons, d'après les recherches de Winternitz[2], que le sulfate de soude ne

1. Lœwy et Zuntz. *A. g. P.*, 1894, LVIII, 507-511.
2. Winternitz. *Z. p. C.*, XV, 505.

change en rien l'alcalinité du sang. Comme indicateur, nous avons employé une solution très faible de teinture de tournesol. Nous prenons dans un verre de Bohême, identique à ceux qui nous servent pour le titrage, une petite quantité de cette solution que l'on maintient à l'état neutre et à laquelle on rapporte la coloration du liquide qui contient le plasma normal ou peptonique. On peut ainsi faire en peu de temps le titrage de ces deux sortes de plasma, comparer ces deux liqueurs l'une à l'autre et s'arrêter au point désiré. — Nous ne prétendons pas avoir trouvé le chiffre absolu de l'alcalinité du plasma, chiffre qui, d'ailleurs, est très difficile à obtenir, étant donné les causes qui peuvent la faire varier. — On comprend cependant que la simple comparaison de deux liquides préparés dans des conditions absolument identiques puisse suffire pour savoir si l'un de ces liquides est plus alcalin que l'autre. Le temps qui sépare la prise du sang normal de celle du sang peptonique ne dépasse pas quinze minutes. Le titrage est fait trois à quatre heures après la sortie du sang de l'organisme.

Nous donnons dans ce tableau la moyenne des chiffres que nous avons obtenus sur l'alcalinité du plasma normal et peptonique provenant du même chien.

PLASMA NORMAL.				PLASMA DE PEPTONE.			
Quantité de plasma normal.	SO^4H^2 1/100 du normal.	SO^4H^2 en poids.	NaOH en poids.	Quantité de plasma peptonique.	SO^4H^2 1/100 du normal.	SO^4H^2 en poids.	NaOH en poids.
cm3	cm3			cm3	cm3		
100	168,5	0,082	0,066	100	157,5	0,077	0,062
				0^{gr},3 peptone par kilo.			
100	144	0,070	0,0571	100	132	0,065	0,051
				0^{gr},5 peptone par kilo.			
100	160	0,078	0,063	100	160	0,078	0,063
				0^{gr},5 peptone par kilo.			
100	145	0,071	0,0579	100	147,5	0,072	0,058
				0^{gr},8 peptone par kilo.			

Ces chiffres prouvent, contrairement aux affirmations de Dastre et Floresco, que le plasma peptonique n'est pas plus alcalin que le plasma normal.

Mais il est plus alcalin que le sérum du sang normal défibriné auquel on l'a comparé. Cette comparaison ne peut pas se faire, car le sérum lui-même est moins alcalin que le sang total (Winternitz et Drouin[1]). Le sérum est encore moins alcalin que le plasma normal. L'expérience suivante démontre, en effet, que le sérum du sang normal, soit défibriné, soit recueilli après rétraction du caillot, est moins alcalin que le plasma normal du même sang, préparés tous les deux dans les mêmes conditions (mélangé avec un volume de solution de sulfate de soude, 15 p. 100, ou de Na Cl, 10 p. 100). Le temps écoulé entre la prise du sang normal pour avoir du sérum et la prise du sang normal dans le sulfate de soude pour avoir le plasma n'a pas dépassé une minute. Immédiatement on donne la peptone ($0^{gr},5$ par kilogramme), et dix minutes après on recueille le sang peptonique. Au bout de trois heures on mesure l'alcalinité de ces trois liquides (le tournesol comme indicateur) et on trouve :

POUR 100^{cm3}.	SO^4H^2 1/100 normal.		SO^4H^2 en poids.		NaOH en poids.	
	I	II	I	II	I	II
Plasma normal..	cm³ 144	80	0,07	0,039	0,0571	0,03
Sérum.	97,2	50	0,0476	0,0245	0,0388	0,02
Plasma peptonique.	132	60	0,065	0,029	0,051	0,024

Nous avons pu encore, par l'emploi du phénol-phtaléine, après avoir chassé par l'ébullition l'acide carbonique (procédé Drouin) retrouver des chiffres semblables : 100 cent. cubes plasma normal = 114 cent. cubes SO^4H^2 1/100 du normal;

1. Drouin, Hémo-alcalimétrie (*D. P.*, 1892).

100^{cc} de plasma peptonique = 72^{cc} de SO^4H^2 1/100 normal;
100^{cc} de sérum = 72^{cc} de SO^4H^2 1/100 normal.

Mais nous savons que le sang, tout en étant alcalin à certains réactifs (tournesol, acide rosalique, etc.) au point de vue chimique est plutôt acide, car il contient des sels monobasiques (carbonates, phosphates) qui possèdent des hydrogènes basiques. — En cherchant alors (par le procédé de Maly[1]) quelle est la quantité de Na OH employée par le plasma normal, le plasma peptonique et le sérum pour remplacer tout l'hydrogène basique, nous trouvons les nombres suivants :

Pour 100 cent. cubes.	NaOH en poids.
	Gr.
Plasma peptonique (0gr,5 peptone par kilo) . .	0,488
Plasma normal	0,420
Sérum	0,470

Par cette méthode, on arrive encore à trouver que le plasma de peptone est plus acide que le plasma normal et que le sérum.

IV. — ACTION DE LA PROPEPTONE SUR LA LYMPHE

La constitution morphologique de la lymphe après injection de peptone nous a paru un point essentiel à établir. Nous avons supposé un instant que les leucocytes disparus du sang de peptone pouvaient se retrouver après un certain temps dans la lymphe. Une fistule est établie préalablement dans le canal thoracique près de son embouchure. On détermine d'abord la proportion des éléments figurés dans la lymphe normale, puis on injecte la solution de peptone. — Au bout de quelques instants, on voit l'écoulement de la lymphe augmenter considérablement : parfois elle devient louche et lactescente. Au fur et à mesure qu'on s'éloigne du

1. Maly. *Sitzungsberichte der Kaiserlichen Akad. der Wissenschaft.* Wien, 1882, LXXXV, 318-333.

moment de l'injection, on voit la lymphe prendre une coloration rougeâtre, qui peut devenir très intense, faits constatés pour la première fois par HEIDENHAIN[1]. Le tableau suivant montre les proportions des globules blancs et des globules rouges dans la lymphe normale et dans la lymphe de peptone.

	AVANT LA PEPTONE.		APRÈS LA PEPTONE.	
	Globules rouges.	Globules blancs.	Globules rouges.	Globules blancs.
I.	588	11 158	64 875	3 846
II.	5 875	4 783	17 091	2 439
III.	2 354	6 263	46 710	2 846

En examinant de près ces chiffres, on voit que, contrairement à nos prévisions, le nombre des leucocytes diminue dans la lymphe en même temps que dans le sang. Par contre, les hématies sont devenues plus nombreuses dans les deux liquides. Ce sont là des résultats dont l'interprétation semble être assez difficile. Toutefois, en ce qui concerne la disparition des leucocytes, nous ne pouvons l'expliquer autrement que par des phénomènes de diapédèse qui se produiraient dans les viscères abdominaux et spécialement dans le foie. En effet, si on suit, sur le cadavre des animaux ainsi injectés, le canal thoracique jusqu'à son origine, on le trouve sanguinolent dans toute sa longueur; la citerne de PECQUET offre aussi l'aspect d'une poche rouge, sanguine, et, parmi les lymphatiques qui affluent en ce point, ce sont les lymphatiques venant du pancréas d'ASELLI qui sont les plus rouges. Il est, en outre, probable que les leucocytes ainsi sortis de l'appareil circulatoire restent, en vertu de leurs mouvements

1. HEIDENHAIN. Versuche und Fragen zur Lehre von der Lymphbildung (*Arch. f. Physiol.*, 1891).

amiboïdes, exaltés pour un temps plus ou moins long, accolés aux parois capillaires ou dans les interstices des tissus. Ceci expliquerait leur disparition temporaire dans le sang et dans la lymphe.

Quant à l'augmentation des hématies dans la lymphe, elle est, pour ainsi dire, la conséquence naturelle de tous ces phénomènes de diapédèse. Une fois la porte ouverte pour les leucocytes, les globules rouges sortent des capillaires sanguins et sont entraînés par les courants lymphatiques.

Mais le passage du plasma sanguin dans la lymphe étant plus abondant, on comprend pourquoi le nombre des globules rouges augmente dans le sang, ainsi que nous l'avons vu plus haut.

V. — LE FERMENT-FIBRINE EXISTE-T-IL DANS LE SANG OU LE PLASMA DE PEPTONE?

Schmidt-Mulheim et Wooldridge ont conclu à l'absence du ferment-fibrine dans le sang de peptone. Au contraire, Fano, et après lui Contejean, Ledoux, Dastre et Floresco soutiennent que le ferment-fibrine existe dans ce sang. S'il ne peut pas agir, c'est qu'il serait détruit par les leucocytes (Fano) ou par la substance anti-coagulante (Ledoux), ou parce que le milieu chimique lui est défavorable (Dastre et Floresca).

Tout d'abord il faut bien préciser à quel moment, après la sortie du corps, le sang de peptone a été examiné au point de vue de sa teneur en ferment-fibrine. Si l'on prend du sang peptonique immédiatement après sa sortie des vaisseaux, il ne contient pas de ferment-fibrine; mais, étant donné qu'il renferme des éléments nécessaires qui peuvent le fournir, on comprend qu'il finisse par en contenir. Plusieurs arguments viennent à l'appui de cette supposition. Le fait que le sang de peptone *in vitro* finit toujours par se coaguler nous indique qu'il subit certaines modifications au fur et à mesure qu'on

s'éloigne du moment de sa sortie des vaisseaux. Tout semble prouver que ce sont les éléments figurés du sang et spécialement les leucocytes qui sont le siège de ces modifications qui amènent la coagulation du sang. L'expérience suivante nous démontre, en effet, l'intervention directe des globules dans la coagulation du sang peptonique.

Au moyen d'une centrifugation prolongée (quatorze heures), on réussit à séparer presque complètement le plasma des éléments figurés proprements dits du sang peptonique. Ceci fait, on prend des volumes égaux de ce plasma et du sang total et on traite l'un et l'autre par les réactifs que nous indiquons dans ce tableau.

SUBSTANCES EMPLOYÉES.	PLASMA SANS GLOBULES.	PLASMA AVEC GLOBULES.
Solution NaCl, 7 p. 1000	Rien.	Rien.
Eau distillée	»	Coagulation.
— chloroformée.	»	»
— éthérée.	»	»
— de chaux	»	»
Sulfate de calcium.	»	»
Ferment-fibrine.	Coagulation.	»

Au bout d'un temps qui, varie avec la nature du produit employé et surtout avec la qualité du sang que l'on essaie, on s'aperçoit que la coagulation commence dans le plasma avec globules, tandis que le plasma centrifugé reste pour longtemps liquide. Un seul agent cependant se montre également actif vis-à-vis de l'un et de l'autre plasma, c'est le ferment-fibrine en solution physiologique [1]. Cette expérience nous a toujours donné des résultats semblables. Elle infirme

1. Le ferment-fibrine que nous avons employé était préparé par la méthode d'Alexandre Schmidt.

complètement l'opinion émise par Fano, Dastre et Floresco[1] d'après laquelle le ferment-fibrine se trouverait en liberté dans le sang de peptone. S'il en était ainsi, les deux variétés de plasma devraient se comporter d'égale manière en présence des mêmes réactifs. D'autre part, si une substance anticoagulante existait en solution dans le sang de peptone, ainsi que le prétend G. Fano, on ne voit pas pourquoi elle ne se montrerait pas active dans le sang total, alors qu'elle s'oppose fortement à la coagulation du sang privé de globules.

Mais on peut démontrer encore, d'une manière plus directe, que le ferment-fibrine manque dans le sang et le plasma de peptone, tout au moins dans le premier tiers ou le premier cinquième du temps que dure l'incoagulabilité.

Voici comment nous avons procédé.

Nous avons pris du plasma peptonique et du plasma citraté, tous les deux incoagulables, et nous avons cherché à préparer dans les deux, d'une part le fibrinogène (par le procédé de Hammarsten), et d'autre part le ferment-fibrine (par le procédé de A. Schmidt).

I. — 50 centim. cubes du plasma citraté sont additionnés d'un excès de NaCl en poudre; le précipité floconneux (fibrinogène Hammarsten) est recueilli sur un filtre, lavé avec une solution saturée de NaCl et séché à une température de 38°. Le *filtratum*, après douze heures de dialyse, est additionné de dix volumes d'alcool à 95°. Après huit jours, on recueille sur un filtre le précipité produit, on laisse évaporer l'alcool à une température de 40°; le résidu, repris par une petite quantité de la solution physiologique (15 cent. cubes) donne une liqueur riche en ferment-fibrine.

Une solution de fibrogène provenant du même plasma, additionnée de quelques gouttes de la liqueur contenant le ferment-fibrine, donne un fort coagulum après dix ou quinze minutes à la température de 38°.

1. *Arch. de Physiolog. norm. et pathol.*, 1897, p. 219.

Nous avons remarqué que cette solution de fibrinogène peut coaguler spontanément, ce qui prouve que le précipité produit par Na Cl, dans le plasma citraté, a entraîné avec lui une partie du ferment-fibrine qui s'y trouve en liberté.

II. — 50 cent. cubes du plasma de peptone (0gr,5 peptone par kilogramme) après trois heures de centrifugation, traité absolument dans les mêmes conditions que le plasma citraté, ne donne que du fibrinogène et pas de ferment-fibrine.

La solution de ce fibrinogène, dont la quantité est un peu plus faible que dans le plasma citraté, ne se coagule ni spontanément ni après l'addition de l'extrait alcoolique repris par l'eau salée. Mais, par contre, elle se coagule après l'addition du sérum ou du ferment-fibrine préparé avec le plasma citraté.

Ces expériences prouvent que le ferment-fibrine n'existe pas à l'état libre dans le sang ou le plasma de peptone. Les différents réactifs qui provoquent la coagulation de ce sang ne font probablement pas autre chose que de mettre en liberté le ferment-fibrine. Les acides se montrent particulièrement actifs à ce point de vue (Wooldridge). Ainsi la neutralisation seule du plasma peptonique, dépourvu des éléments figurés proprement dits, provoque sa coagulation. C'est ce fait qui a conduit Dastre et Floresco à la conclusion que le ferment-fibrine existe dans ce plasma, mais qu'il se montre inactif parce que le milieu du sang est troublé. Or nous avons vu que, même dans le plasma sans globule, il y encore un substratum capable de fournir le ferment-fibrine. D'autre part, si on neutralise exactement le sang de peptone et le plasma centrifugé et qu'on les compare au point de vue de la coagulation, on voit qu'ils présentent des différences bien remarquables.

Nous avons centrifugé quatre-vingt-seize heures le plasma de peptone (recueilli et manipulé aseptiquement), et nous l'avons transvasé toutes les vingt-quatre heures). Des échantillons de ce plasma ont été pris une, cinq, vingt-quatre, qua-

rante-huit, soixante-douze et quatre-vingt-seize heures après la centrifugation, neutralisés au moyen de l'acide acétiques (10 p. 100) et maintenus à la température de 38°. Nou avons constaté alors que le caillot se forme d'autant plus lentement et qu'il est d'autant plus faible que la centrifugation a duré plus longtemps. Il nous a semblé difficile d'admettre que la force centrifuge puisse diminuer la teneur de ce plasma en ferment-fibrine, en fibrinogène ou en principes minéraux, si réellement tout s'y trouve en solution. Par contre, la centrifugation enlève ces petits morceaux protoplasmiques ou nucléaires dont nous avons parlé et qui proviennent des leucocytes, car, si on regarde la paroi intérieure du tube qui contient le plasma après chaque transvasement, on voit de petits grumeaux qui, examinés au microscope, offrent les mêmes caractères que ceux que nous avons déjà décrits. C'est à ces corpuscules qu'il faut attribuer, croyons-nous, la faible coagulabilité que présente le plasma peptonique en présence de certains réactifs.

VI. — L'IMMUNITÉ CONTRE L'ACTION ANTICOAGULANTE DE LA PROPEPTONE

Depuis les recherches de Schmidt-Mulheim et de Fano, il est resté comme un fait bien acquis qu'une injection de propeptone rend le chien réfractaire, pour un temps plus ou moins long, contre une nouvelle injection. Fano expliquait cet état réfractaire par l'épuisement du sang dans les matériaux nécessaires à la production de la substance anticoagulante. Contejean a émis une autre hypothèse, d'après laquelle ce serait la substance anticoagulante elle-même qui confère, aux organismes qui l'ont sécrétée, une immunité temporaire contre la peptone.

Mais en dehors de cette immunité provoquée, Fano, Gley, Dastre, Starling, etc., ont pu constater, sur des chiens différents, des états réfractaires, naturels, contre la peptone. Une

des causes de cette immunité naturelle, que Fano a bien mise en évidence, c'est l'état de la digestion. Les chiens en pleine digestion sont beaucoup plus résistants que les chiens à jeûn. Le fait a été pleinement confirmé par Contejean. Nous avons pu aussi voir que les chiens à jeun depuis quatre à cinq jours sont extrêmement sensibles aux injections intraveineuse de propeptone et qu'on peut rendre leur sang incoagulable avec de très petites doses ($0^{gr},01$ à $0^{gr},02$ par kilogramme).

Qu'elle soit provoquée ou naturelle, cette immunité contre les effets anticoagulants de la propeptone, n'en est pas moins un moyen de défense de l'organisme.

La coagulation du sang est en effet un des procédés les plus puissants. On comprend ainsi que l'organisme réagisse contre toute cause qui empêche que cette coagulation ait lieu aussitôt que le sang est sorti des vaisseaux.

La réaction de l'organisme est certaine, car le retour à la coagulabilité du sang de peptone *in vivo* se fait bien plus vite qu'*in vitro*, dans ce cas le sang étant laissé à lui-même. De quelle manière se fait cette réaction ?

Nous savons qu'à l'état normal le sang des mammifères tout au moins possède en lui-même tous les éléments nécessaires à la formation de la fibrine. L'intervention des tissus, si elle existe, a pour but de ralentir plutôt la coagulation du sang. Contejean a démontré en effet que les extraits de divers tissus (foie, muscles, intestins, etc.), injectés à un animal de la même espèce, rendent son sang incoagulable. Il s'agissait de voir si ces extraits jouissent des mêmes propriétés après injection intraveineuse de propeptone. Nous nous sommes adressés, pour cela, au foie, et nous avons procédé de la manière suivante :

On prend le foie d'un chien qui a reçu de la propeptone au moment où son sang récupère sa coagulabilité normale ; on fait un extrait à parties égales dans la solution physiologique, puis, après l'avoir filtré, on l'injecte à un autre chien de la

même taille ; la mort de celui-ci se produit alors en quelques instants par des coagulations intravasculaires. On peut facilement se convaincre de cette coagulation, *in vivo*, en sectionnant une veine mésentérique, d'où l'on retire des caillots longs parfois de 5 à 6 centimètres. Ce même extrait, chauffé à 80°, perd ses propriétés coagulantes, et rend, comme à l'état normal, le sang incoagulable. Les extraits des muscles, ainsi que d'autres organes, ne semblent pas jouir de la même propriété.

L'état de la digestion n'est pas indifférent dans cette activité de l'extrait du foie peptonique. Si, en effet, on prend le foie de deux chiens peptonisés, l'un à jeun depuis une semaine, l'autre quatre heures après un abondant repas, on voit que l'injection de l'extrait de ces deux organes, faite à un animal de la même taille et de la même espèce, produit des effets complètement opposés. L'extrait du foie de l'animal inanitié (et peptonisé) donne lieu à l'incoagulabilité du sang, tandis que l'extrait du foie de l'animal en digestion (et peptonisé) détermine la mort, et dans les veines mésentériques de l'animal on trouve des caillots. Tout semble prouver que le principe sécrété par le foie sous l'action de la peptone est analogue au ferment de la fibrine. Nous avons vu en effet que l'ébullition détruit ce principe, et alors l'extrait du foie se comporte comme à l'état normal, c'est-à-dire rend le sang incoagulable.

A l'appui de cette manière de voir nous pouvons citer les récentes recherches de Delezenne sur le sang des oiseaux. Cet auteur a vu en effet que les tissus de ces animaux fournissent au sang, assez rapidement, un élément dont il a besoin pour coaguler, et qui probablement est le ferment-fibrine.

Il nous reste encore à dire quelques mots sur l'immunité naturelle du lapin contre les injections intraveineuses de propeptone. Cette immunité n'est pas aussi grande que le croyait Fano. — On peut, avec de fortes doses de propeptone

(toujours supérieures à 0,3 par kilogramme), rendre le sang du lapin incoagulable pour un temps plus ou moins long (GROSJEAN, GLEY). Il y a donc là une question de sensibilité aux injections de peptone en plus ou en moins. Mais FANO a trouvé que le lapin est très sensible au sang du chien peptonique, et ce fait constituait pour FANO un des plus forts arguments en faveur d'une substance anticoagulante qui existerait dans le sang de peptone. Cette expérience pourrait avoir la valeur que ce physiologiste lui attribue si le sang de peptone était le seul à produire l'incoagulabilité du sang de lapin.

Mais des expériences ultérieures tendent à prouver qu'il existe dans le sang normal de différentes espèces des corps capables de suspendre la coagulation sur une autre espèce. Aussi GLEY[1] a trouvé que le sang du lapin, injecté rapidement dans les veines du chien, suspend pour un temps plus ou moins long la coagulation du sang de celui-ci. Par contre, le sang du chien normal non seulement ne détermine pas l'incoagulabilité du sang de lapin, mais il produit des embolies qui entraînent rapidement la mort. Le sang de peptone même jouit de ces effets mortels quand on dépasse une certaine dose. Ce phénomène n'arrive pas avec le plasma peptonique, ce qui prouve que cette action du sang dépens des globules.

Dans le plasma du sang de peptone, WOOLDRIDGE a isolé un corps au moyen de la précipitation par HCL. Ce corps dissous dans l'eau légèrement alcaline et injecté dans les veines du lapin peut suspendre la coagulation de son sang pour un temps plus ou moins long. Comme il s'agit du plasma peptonique, on pourrait supposer que ces effets sont dus à la substance anticoagulante qui s'y trouve.

Mais nous avons obtenu presque les mêmes résultats par l'emploi du sérum de chien normal, dans lequel nous

1. GLEY. B. B., 1896, 11 juillet.

avons détruit le ferment-fibrine en le chauffant à 80°.

On peut encore évaporer le sérum et reprendre le résidu sec porté à 100° par l'eau salée afin de l'injecter dans les veines du lapin. De cette manière on peut retarder pour un temps assez appréciable la coagulation du sang, comme l'expérience suivante le prouve.

On prend 35 centimètres cubes de sérum de chien ; on les évapore, et le résidu sec est porté à 100°. Il est repris ensuite par un même volume d'eau salée et injecté à un lapin de 2 kilogrammes.

Coagulation complète du sang normal en quatre minutes.

11 h. 20, on fait l'injection.	»
11 h. 22, on fait une prise de sang dont la coagulation complète a lieu à..	11 h. 50
11 h. 25, nouvelle prise de sang; coagul. complète.	11 h. 52
11 h. 30, nouvelle prise de sang; coagul. complète.	11 h. 48

Ce retard prouve que dans le sérum du chien normal existent des corps jouissant sur le sang du lapin des propriétés anticoagulantes.

VII. — MÉCANISME DE L'ACTION ANTICOAGULANTE DES INJECTIONS INTRA-VEINEUSES DE PROPEPTONE

Nous avons vu que Schmidt-Mulheim attribuait à l'absence du ferment-fibrine dans le sang de peptone la cause de son incoagulabilité. A cette hypothèse, Fano a substitué celle d'une *substance anticoagulante*, qui prendrait naissance sur aux dépens des albuminoïdes du sang. Cette opinion a été admise par Contejean, qui l'a modifiée quant à l'origine de cette substance. Pour Contejean, elle serait sécrétée par les cellules du corps, plus spécialement par le foie et par la masse intestinale. Grosjean, Ledoux, Delezenne, croient au contraire que la substance anticoagulante ne serait autre chose qu'un dérivé de la propeptone. D'après Delezenne elle

résiste à l'ébullition, alors que Contejean soutient qu'elle est détruite par la chaleur. Toutes les tentatives faites pour préparer la substance anticoagulante ont échoué, de sorte que son existence reste encore assez hypothétique.

Quant au mécanisme même par lequel cette substance empêche la coagulation du sang, les opinions sont différentes parmi les auteurs qui admettent son existence.

Pour Fano, la substance anticoagulante permet aux leucocytes de détruire le ferment-fibrine qui existe normalement dans le sang de peptone. Ledoux croit que l'action destructive que cette substance exerce sur le ferment-fibrine est directe, comme celle de l'extrait de sangsues.

Les preuves qui ont été données à l'appui de cette théorie sont toutes indirectes. La plus importante est sans doute celle qu'a fournie Fano, qui produit l'incoagulabilité du sang du lapin avec le sang ou le plasma du chien peptonique, alors que la peptone pure serait très peu active sur le lapin. Nous avons vu que ceci doit tenir certainement à la présence de différentes substances dans le sang du chien même normal, qui jouissent des propriétés anticoagulantes pour le lapin. Si le sang peptonique du chien suspend la coagulabilité du sang du lapin, c'est parce qu'il est le plus près de l'état normal qu'on ait pu obtenir jusqu'ici. Les éléments figurés sont conservés, le ferment-fibrine fait défaut, deux conditions des plus indispensables à l'innocuité de la transfusion.

Une autre hypothèse a été émise pour expliquer l'incoagulabilité du sang de peptone. C'est celle de Dastre et Floresco, d'après laquelle le milieu chimique du sang serait troublé par la peptone. Or on sait qu'un certain milieu salin est nécessaire pour que le sang puisse coaguler. Nous avons vu que les troubles chimiques mis en cause (sels de chaux et alcalinité) n'ont pas l'importance que ces auteurs ont bien voulu leur prêter. Mais, tout en admettant un trouble quelconque dans le milieu chimique du sang, il ne peut pas nous fournir des renseignements suffisants sur les

différents phénomènes provoqués par la peptone. Ainsi, la non-activité de la peptone sur le sang *in vitro*, l'immunité contre la peptone, le retour à la coagulation du sang peptonique en dehors de l'organisme, ne trouvent pas leurs explications dans cette théorie.

Nos recherches nous ont conduits à une interprétation différente de celles émises jusqu'ici. Ces deux faits : 1° que le sang du chien possède en lui-même tous les éléments nécessaires à sa coagulation, 2° que le sang de peptone finit toujours par se coaguler, nous ont amenés à voir dans l'incoagulabilité temporaire du sang de peptone une action directe de cette substance sur le sang. Le sang de peptone possède en lui-même tout ce qu'il lui faut pour la formation de la fibrine, puisqu'il se coagule au bout d'un temps plus ou moins long. S'il ne se coagule pas immédiatement après sa sortie des vaisseaux, c'est parce qu'un de ses éléments, à savoir le *ferment-fibrine*, ne se trouve pas encore à l'état libre. Nous avons rapproché cette absence temporaire du ferment-fibrine des modifications subies par les leucocytes sous l'influence de la peptone. Il est donc très probable que ce sont principalement les globules blancs qui, à l'état ordinaire, fournissent le ferment-fibrine, ainsi que A. Schmidt l'avait supposé. Dans le sang de peptone, cette fonction des leucocytes est abolie pour un temps plus ou moins long. L'addition de certains réactifs au sang de peptone, qui peuvent influencer les éléments figurés (spécialement les leucocytes), amène rapidement sa coagulation.

Mais, si le sang de peptone *in vitro*, laissé à lui seul, peut rester incoagulable très longtemps, de quelques jours à deux ou trois semaines (Contejean), il n'en est pas de même dans l'organisme. Le sang circulant dans les vaisseaux récupère sa coagulabilité au bout de très peu de temps (deux à trois heures généralement). C'est ici qu'il faut l'intervention des tissus pour rendre au sang, sous une forme ou sous une autre, l'élément qui lui fait défaut.

Nos recherches nous ont montré que c'est le foie qui est à ce point de vue l'organe le plus actif.

CONCLUSIONS

Nous sommes donc amenés à distinguer dans l'action des injections intra-veineuses de propeptone: A) *une action primitive sur le sang lui-même, et* B) *une action consécutive sur les tissus.*

A. — 1) La propeptone injectée dans le système circulatoire produit une hypoleucocytose intense.

2) Les leucocytes qui se trouvent dans le sang de peptone présentent des mouvements amiboïdes très intenses, ce qui prouve que la vitalité de ces éléments est exagérée. Il en est de même pour les autres éléments figurés du sang, dont l'ensemble des propriétés physiologiques démontre qu'ils sont bien conservés.

3) Ces modifications dans la vitalité des éléments du sang de peptone (en particulier des leucocytes) sont la cause de l'absence du ferment-fibrine dans ce sang.

4) Le sang de peptone *in vitro* finit toujours par se coaguler. Ce phénomène se produit parce que les éléments figurés deviennent de nouveau aptes à fournir le ferment-fibrine.

B) Le retour plus rapide à la coagulabilité que le sang de peptone présente dans l'organisme est dû à l'intervention des tissus (spécialement du foie), qui lui rendent, sous une forme ou sous une autre, l'élément dont il a besoin pour se coaguler.

LXXX

INFLUENCE

DES

INHALATIONS CHLOROFORMIQUES

SUR LES PHÉNOMÈNES CHIMIQUES DE L'ORGANISME

Par E. Vidal.

CHAPITRE PREMIER

Division du sujet.

L'état de la nutrition chez l'animal, c'est-à-dire la nature des substances utilisées par l'organisme et les transformations chimiques dont il est le siège dans des conditions déterminées, comporte quatre données principales :

1° Composition chimique des *ingesta* et des substances solides ou liquides éliminées pendant un temps convenablement choisi ;

2° Quantité d'oxygène absorbée par l'animal dans le même temps ;

3° Quantité d'anhydride carbonique exhalée durant la même période;

4° Quantité de chaleur produite par l'animal dans les mêmes conditions.

Chacun de ces points a fait l'objet de recherches plus ou moins précises de la part de nombre d'expérimentateurs, sans que personne, croyons-nous, ait jamais coordonné les résultats obtenus en vue d'une étude complète des mutations organiques chez l'animal préalablement soumis aux inhalations chloroformiques. Peu d'expériences ont d'ailleurs porté sur les effets des vapeurs de chloroforme, administré d'ordinaire par la voie stomacale ou hypodermique, et rien n'autorise des conclusions par analogie, tout au moins quant à l'intensité des modifications provoquées dans des circonstances aussi dissemblables.

Nous exposerons donc, pour chacun des points énoncés plus haut, l'état actuel de la question, en examinant quelle est, au point de vue spécial qui nous occupe, la valeur des recherches antérieurement publiées. Nous donnerons ensuite les résultats obtenus dans nos expériences. Leur rapprochement pourra nous renseigner en partie sur la nature des substances d'où provient l'énergie utilisée par l'animal dans les conditions où nous nous sommes placé.

CHAPITRE II

Historique.

A. — MODIFICATIONS DES EXCRETA (URINES ET FÈCES)

Les modifications apportées par le chloroforme à la composition chimique des *excreta* ont souvent attiré l'attention des physiologistes. Il existe dans la littérature un grand nombre d'analyses d'urines d'animaux et de sujets chloroformés,

exécutées toutefois en vue de recherches d'ordre très divers. Elles ne comportent pour la plupart que le dosage d'un certain nombre d'éléments normaux ou pathologiques, et n'ont pas toujours été faites dans des conditions expérimentales assez rigoureuses pour autoriser une conclusion légitime. Voici, pour les divers éléments de l'urine, les résultats que nous avons pu recueillir.

Azote. — La technique très différente employée par les divers physiologistes qui ont examiné à ce point de vue les urines chloroformiques explique peut-être les résultats assez contradictoires qu'ils ont obtenus.

Sur vingt cas, KAPPELER [1] constate treize fois chez l'homme une diminution du taux de l'urée dans les urines, après inhalations de chloroforme ou d'éther. Deux fois, il ne se produit aucune variation; cinq fois seulement le taux de l'urée monte.

HOFFMEIER [2] administre de 15 à 100 grammes de chloroforme à vingt-quatre femmes en travail; il ne constate rien d'anormal dans le poids des nouveau-nés, mais signale de l'ictère, la présence d'albumine dans leurs urines, une augmentation notable du taux de l'urée et, en général, « de tous les produits d'oxydation de l'azote », persistant dans les huit jours qui suivent. Ces phénomènes lui paraissent devoir être rattachés à une destruction exceptionnellement active des globules rouges du sang.

La note ne donne aucun chiffre, et l'auteur s'est d'ailleurs placé dans des conditions toutes particulières, qui paraissent compliquer encore l'étude des phénomènes.

CHAGNOLEAU [3] ne peut constater aucune modification dans le taux de l'urée.

1. KAPPELER (O.). *Anaesthetica*, Stuttgard, Enke, 1880, 219 p.; — in *Deutsche Chirurgie* de BILLROTH et LUECKE. Fasc. 19.
2. HOFFMEIER (M.). *Berliner klin. Wochenschrift*, 1880, n° 15, p. 230.
3. CHAGNOLEAU (E. G.). *De la pratique de l'anesthésie par le chloroforme.* (D. Bordeaux, 1885, n° 12, p. 21).

Drapier[1] institue à son tour sur l'homme une série d'expériences sur le même sujet. Son examen porte uniquement sur l'urée. Un dosage préliminaire lui fournit un premier chiffre, correspondant aux vingt-quatre heures qui précèdent l'anesthésie.

Deux nouveaux dosages sont faits dans les quarante-huit heures suivantes. Dans six cas, l'auteur constate une *diminution* absolue de 1 à 3 grammes en vingt-quatre heures. Quatre autres cas ne lui permettent pas d'apercevoir une différence sensible entre les deux résultats. Il trouve cependant une augmentation assez fréquente de 2 à 4 grammes dans la première urine émise après la chloroformisation.

On ne peut évidemment tirer de ces expériences aucune conclusion légitime, et l'auteur s'en est d'ailleurs abstenu : l'urée, qui représente, il est vrai, chez l'homme, la majeure partie de l'azote excrété, est pourtant loin de constituer le seul élément azoté de l'urine ; on ne peut donc considérer *a priori* comme absolument parallèles sa courbe et celle de l'azote total. En outre, il n'est pas tenu compte des quantités d'azote ingéré ; nous verrons tout à l'heure l'importance de cette donnée.

Le procédé de dosage n'est point mentionné.

Strassmann[2] publie, en 1888, un important mémoire sur les causes de la mort tardive par le chloroforme. Il incrimine surtout la dégénérescence graisseuse du cœur, que Munk, Leyden, Nothnagel, etc., et lui-même ont constatée au microscope dans ces cas malheureux. Deux hypothèses se présentent : il s'agit d'une dégénérescence vraie de l'élément albuminoïde des tissus, ou d'une infiltration de gouttelettes graisseuses simplement transportées à l'intérieur de la cellule. Le dosage de l'azote urinaire peut, pour l'auteur, ré-

1. Drapier. *Influence des anesthésiques sur la nutrition* (D. P., 1886, n° 185).

2. Strassmann. *Die tödtliche Nachwirkung des Chloroforms* (A. A. P., CXV, 1888, 1-13).

soudre la question, toute transformation réelle du protoplasme cellulaire devant entraîner une augmentation de l'excrétion azotée. Nous croyons devoir donner ici le détail des expériences de Strassmann, intéressantes au point de vue critique.

Les animaux étaient cathétérisés toutes les vingt-quatre heures, et l'azote total dosé par la méthode de Kjeldahl.

NUMÉROS des expériences.	AZOTE URINAIRE AVANT L'ANESTHÉSIE.				AZOTE URINAIRE APRÈS $CHCl^3$.	OBSERVATIONS.
	gr.	gr.	gr.	gr.		
I	1,54	1,4	1,5	1,66	1gr,58 en 22 heures.	Quatre heures d'anesthésie. Mort le lendemain. Forte dégénérescence du cœur.
II	»	»	2,55	2,4	3,125 | 3,69	
III	»	2,635	2,52	2,65	2,975 2,96 2,682	Trois heures d'anesthésie.

L'auteur conclut à une ascension de 1/5 environ du taux de l'azote urinaire, persistant pendant deux jours et revenant au taux normal. Toutefois l'expérience I, terminée trop tôt par la mort de l'animal, ne peut entrer en ligne de compte. Quant aux expériences II et III, nous n'y voyons pas figurer la quantité d'azote ingéré. S'il est très probable que le sens de la variation constatée est exact, les animaux mangeant d'ordinaire fort peu après une anesthésie aussi prolongée, la valeur relative de l'ascension observée est par cela même des plus douteuses, et sans doute notablement trop basse.

Lucas-Championnière[1] signale, *après les opérations* faites sous le chloroforme, une décharge d'urée considérable, qu'il attribue à la résorption des liquides épanchés et des élé-

1. Lucas-Championnière (J.). Ascension du taux de l'urée après les opérations (*Journ. de méd. et de chir. pratiques*, LXIV, 1893, p. 534).

ments morts. Il n'est pas tenu compte de l'ingestion azotée des malades.

Salkowski[1] administre le chloroforme par la voie stomacale. Le chien reçoit une ration d'entretien, renfermant 17 grammes d'azote, en vingt-quatre heures. Le quatrième jour, il absorbe avec sa nourriture 200^{cc} d'eau chloroformée (5^{cc} $CHCl^3$ par litre).

Dosage de l'azote par la méthode Kjeldahl.

L'excès de perte en Az, maximum au dernier jour de la médication, atteint alors 8^{gr},5 et 8^{gr},8, soit environ 153 d'éliminé pour 100 d'ingéré.

Heymans et Debuck[2] administrent *par la voie hypodermique* une solution huileuse de chloroforme au quart et au dixième à des lapins en équilibre nutritif, puis en inanition. Ils voient le taux d'urée tripler dans le deuxième cas.

Cette expérience et la précédente, par le mode d'administration de la substance active, s'écartent évidemment de notre sujet; nous ne les citons qu'à cause de l'analogie des résultats obtenus dans des conditions très différentes de celles où nous nous sommes placé, et que l'on ne pouvait admettre sans preuve expérimentale.

Zeller[3] met des chiens en élimination chlorée descendante. Après administration de chloroforme *par la voie stomacale*, il constate une augmentation des composés chlorés de l'urine, et songe à la présence d'une combinaison organique du chlore.

Kast[4], dans son mémoire de 1887, apporte dans ses re-

1. Salkowski. *Zur Kenntniss der Wirkungen des Chloroforms* (A. A. P., 1888, CXV, 339).

2. Heymans et Debück. Étude expérimentale sur l'action du chlorure de méthylène, du chloroforme et du tétrachlorure de carbone, donnés en injections hypodermiques chez le lapin (*Archives de pharmacodynamie*, Gand, I, 1895. 1).

3. Zeller (A.). *Ueber die Schicksale des Iodoforms und Chloroforms im Organismus* (Z. p. C., VIII, 1883-84, 70-79).

4. Kast (A.). *Ueber die Schicksale einiger organischen Chlorverbindungen im Organismus* (Z. p. C. XI, 1887, 277-285).

cherches encore plus de précision. Le chloroforme est administré *en inhalations* à des chiens éliminant de très faibles quantités de chlore. Ce résultat est obtenu grâce à la nourriture spéciale qu'ils reçoivent et qui permet d'apercevoir de minimes élévations du taux habituel. Les dosages sont effectués sur la totalité des urines de vingt-quatre heures, par la méthode de Volhard-Salkowski.

Voici, résumée, une expérience de Kast.

EXPÉRIENCE

Chien $10^{k},500$. Après deux jours, de jeûne reçoit la nourriture spéciale déchlorurée.

Moyenne des cinq jours : NaCl $= 0^{gr},215$ environ [1].

Le sixième jour, quatre heures d'anesthésie par $CHCl^3$. — NaCl $= 0^{gr},894$.

Augmentation dans le rapport de 4, 1 à 1.

Une anesthésie de contrôle par l'éther donne un résultat négatif.

Une expérience analogue, faite sur un opéré, est beaucoup moins significative, les conditions n'ayant évidemment pu être aussi rigoureuses. L'ascension paraît néanmoins subsister.

Le chloral, au contraire, n'augmente pas le taux des substances qui précipitent en milieu acide les sels argentiques dans l'urine brute. Ce fait conduit l'auteur à une hypothèse qu'il exprime ainsi : « Vu la différence des formules de constitution du chloroforme et du chloral, on peut supposer que l'atome d'hydrogène du chloroforme fournit un point d'attaque pour son oxydation dans l'organisme, alors que dans le chloral l'union immédiate des trois atomes de chlore au carbone rend leur séparation plus difficile. »

Dans un mémoire postérieur, Kast [2] montre, en outre,

1. Les nombres donnés par l'auteur comportent en réalité six chiffres décimaux. Cette précision, dans une recherche de ce genre, nous paraît quelque peu illusoire, et dépasser notablement celle que l'on peut attendre des conditions de l'expérience et des méthodes employées.

2. Kast (A.). Zur Kenntniss der reducirenden Substanz im menschlichen Harn nach Chloroformnarkose (*Berl. klin. Wochensch.*, 7 mai 1888, 377-379).

d'une façon précise, que *tout* le chlore des urines post-anesthésiques *n'entre pas* en combinaison avec les sels argentiques en milieu acide, et cherche à prouver l'existence, dans ces urines, de composés chlorés organiques, déjà entrevus, dit-il, par Steinauer.

Une première précipitation dans l'urine brute acidifiée permet de séparer le chlore minéral de la liqueur. Après ébullition du filtrat avec de la soude, on acidifie de nouveau, et presque toujours, dans ces conditions, l'urine de la narcose fournit un second précipité de chlorure argentique. L'auteur est ainsi ramené à une hypothèse émise par Zeller et par lui dans ses premiers travaux, et paraît admettre la formation d'un corps instable, l'alcool trichlorométhylique, dont un composé plus fixe, formé par accouplement moléculaire (*Paarung*) avec l'acide glycuronique, jouerait le principal rôle dans le pouvoir réducteur des urines considérées.

En résumé, pour Kast[1], l'élimination chlorée subit, par l'anesthésie, les modifications suivantes :

1° Augmentation du taux du chlore minéral. La cause directe du phénomène est, en somme, assez mal précisée par lui ; il paraît d'abord considérer comme possible la théorie qui explique, dit-il, « l'action des combinaisons halogénées organiques, par la séparation de l'halogène et son action en liberté sur le cerveau ». Dans un travail de la même année, il semble rattacher en partie les faits observés à une destruction des globules rouges sous l'influence de l'anesthésique ; car il constate parfois chez les animaux très fortement chloroformés l'élimination d'urines ictériques. Il fait cependant des réserves sur le mode d'action de cette cause. Peut-être aussi l'excès de désassimilation azotée interviendrait-il dans l'augmentation constatée ; le fait ne lui paraît pas impossible, d'après ce qu'il a vu dans certains cas spéciaux d'intoxication oxycarbonée.

1. Kast (A.). *Ueber Beziehung der Chlorausscheidung zum Gesammstoffwechsel* (Z. p. C., XII, 1888, 267-284).

2° Présence dans les urines post-anesthésiques d'une combinaison chlorée organique. Il s'agirait pour lui, comme pour ZELLER, d'un corps résultant de l'accouplement moléculaire de l'alcool trichlorométhylique, dont nous avons parlé, avec l'acide glycuronique. Nous discuterons, en exposant nos propres résultats, quelle peut être la valeur de ces hypothèses.

Soufre. — Peu de travaux ont trait aux modifications subies par l'élimination sulfurée après l'anesthésie chloroformique. KAST et MESTER [1] sont, semble-t-il, les seuls qui aient institué des recherchés à ce sujet.

Ils auraient constaté chez l'homme, après de longues anesthésies :

1° La production d'un précipité noir de sulfure de plomb dans l'urine, après coction avec la soude et l'acétate de plomb ;

2° L'augmentation générale du soufre *non oxydé;* il représente en moyenne les 25 centièmes du soufre total après l'anesthésie, alors qu'il n'en représentait auparavant que 15 ou 18 centièmes;

3° La totalité du soufre non oxydé n'est pas mise en liberté par ce traitement.

Les auteurs concluent à une altération profonde des mutations organiques sous l'influence du chloroforme, facile à prévoir d'après les recherches de STRASSMANN et de SALKOWSKI sur l'élimination azotée.

Quant à la portion du soufre neutre qui n'est pas mise en liberté par la soude, elle ne nous semble pas pouvoir appartenir à la cystine ni à la taurine, qui paraissent complètement désagrégées par l'alcali ; si elle existe réellement, on en est réduit pour le moment à de simples hypothèses sur

1. KAST (A.). Ueber Stoffwechselstörungen nach Chloroformnarkose (*Münch. med. Woehensch.*, 1889, 869).

KAST (A.) et MESTER (B.). Ueber Stoffwechselstörungen nach langer dauernder Chloroformnarkose (*Zeitsch f. klin. Med.*, XVIII, 469-479, in *Jb. C.*, 1892. 362-364).

sa nature, et l'on songerait volontiers à un de ces corps si résistants à l'action des réactifs, du groupe du thiophène, par exemple.

Si leur existence, reconnue dans les végétaux, n'est pas prouvée dans ces tissus animaux, elle est toutefois loin de sembler inadmissible.

Phosphore. — Zuelzer signale une augmentation du taux de l'acide phosphorique contenu dans la première urine émise après l'anesthésie chloroformique.

Acidité totale. — Kast et Mester [1] notent l'acidité exceptionnelle de l'urine pendant les premiers jours qui suivent l'anesthésie. 100^{cc} d'urine, qui exigeaient avant la narcose 20^{cc} de lessive de soude déci-normale pour être neutralisés, demandaient ensuite 40 à 50^{cc} environ : il y aurait donc, sous l'influence du chloroforme, une augmentation notable des sels acides éliminés.

Pigments biliaires. — *Urobiline.* — Les urines ictériques ont été signalées depuis longtemps après l'anesthésie chloroformique. Nothnagel [2] les constate plusieurs fois dans ses expériences sur le chien. Kappeler examine vingt opérés sous ce rapport, et ne trouve pas traces de pigments. Hoffmeier, dans ses recherches sur l'emploi du chloroforme en obstétrique, constate de l'ictère franc chez les enfants nés pendant l'anesthésie, et la présence de pigments dans leurs urines. Zeller, la même année, ne peut rien obtenir après de très longues narcoses chez le chien. Drapier constate de nouveau l'émission d'urines pigmentées après les opérations; il invoque à son tour la destruction des corpuscules rouges, et considère l'intensité de la réaction comme proportionnelle à la durée de la narcose; sauf cependant pour quelques brèves anesthésies, où le facteur principal lui paraît être une action nerveuse réflexe.

1. Kast (A.). *Op.cit.* (*Jb. C.*, 1892, 362-364).
2. Nothnagel. Die fettige Degeneration der Organe bei Aether und Chloroformvergiftung (*Berlin. klin. Wochensch.*, 1866, 31-33).

Kast et Mester signalèrent aussi, dans quelques cas, la présence d'urobiline.

Pouvoir réducteur. — Glycosurie. — Pouvoir rotatoire. — Depuis longtemps, les cliniciens ont constaté que certaines urines d'opérés soumis à l'anesthésie chloroformique réduisaient plus ou moins fortement le réactif cupro-alcalin, et nombre d'entre eux durent commettre au début l'erreur si fréquente qui fait confondre souvent glycosurie et pouvoir réducteur.

Sabarth [1], par exemple, range le chloroforme au nombre des substances produisant la glycosurie, et l'explique par les troubles respiratoires qui accompagnent l'anesthésie; elle est symptomatique d'une diminution des échanges.

Une note anonyme [2] émet en 1849 une autre opinion : il ne s'agit pas de glycose, mais de chloroforme en nature : un courant d'air ayant traversé l'urine réductrice, parcourt un tube de porcelaine chauffé au rouge, et passe dans une solution au nitrate d'argent; il se produit un précipité net de chlorure argentique.

Htgar et Kaltenbach [3] reprennent l'expérience par un autre procédé : le courant d'air barbote dans l'urine pure, puis traverse une certaine quantité de liqueur de Fehling chaude, qui est nettement réduite. C'est donc bien de chloroforme qu'il s'agit ici.

Zweifel [4] considère le pouvoir réducteur des urines du fœtus, après anesthésie de la mère, comme une preuve du passage de l'anesthésique dans la circulation fœtale. Il trouve, dans certains cas, du chloroforme libre dans le sang du placenta, mais reconnaît lui-même que la présence inévitable de sang maternel rend l'épreuve douteuse. D'autre part, il

1. Sabarth. *Das Chloroform*, Würzburg, 1886, p. 192. Cité par Kast.
2. Chloroform in the urine (*Lancet*, 1849, 204).
3. Htgar et Kaltenbach. *Eine eigenthümliche Wirkung des Chloroforms* (A. A. P., 1870, 437-440).
4. Zweifel. Einfluss der Chloroformnarkose auf den Foetus (*Berlin. klin. Wochens.*, 25 mai 1874, 245-247).

constate nettement trois faits importants : le pouvoir réducteur persiste après élimination de l'acide urique, il persiste encore dans l'extrait alcoolique d'urine évaporée; on ne trouve en même temps aucun des autres caractères de la glycose.

Von Mering[1] aurait constaté le même phénomène coïncidant avec une déviation *gauche* au polarimètre.

Pavy[2] revient, quatre ans après, à la première interprétation, et, ayant trouvé dans vingt cas le pouvoir réducteur, il l'attribue à la glycose : elle passerait dans l'urine sous l'influence de l'agitation et des troubles de l'hématose qui accompagnent le début de l'anesthésie, et l'intensité de la glycosurie serait parallèle à celle de ces phénomènes.

Kappeler, dans vingt cas examinés, constate une seule fois la réduction.

Zeller constate une forte réduction exercée par l'urine d'un chien chloroformé, accompagnée d'une déviation *gauche* au polarimètre; il suppose le premier qu'il existe dans l'urine un corps organique chloré, combinaison d'acide glycuronique et d'alcool trichlorométhylique, dérivé du chloroforme par oxydation.

Kulz[3] remarque, *dans des urines d'opérés*, la déviation gauche, mais l'attribue à l'emploi du phénol qui s'absorbe.

Drapier reprend à son tour l'idée d'une glycosurie accidentelle. Pour éliminer les substances réductrices autres que la glycose, il filtre l'urine sur du noir animal qui retient, dit-il, cette substance; elle est ensuite récupérée par des lavages prolongés, et le pouvoir réducteur se dose par la liqueur de Fehling. Il constate ainsi l'existence « d'une glycosurie chloroformique réelle, mais inconstante », et fait intervenir, pour l'expliquer, une irritation hépatique et la glycémie asphyxique.

1. Cité par Zweifel.

2. Cité par Cyr. Influence des substances médicamenteuses sur la production de la glycosurie et du diabète (*Bulletin de thérapeutique*, 1878, 534-540).

3. Külz. Ueber Urochloralsäure und Urobutylchloralsäure (*C. W.*, XIX, 1881, 337-339).

Il est à peine besoin de faire remarquer que le procédé employé pour la recherche de la glycose n'autorise pas de pareilles conclusions : bien des substances, normalement ou accidentellement contenues dans l'urine, peuvent être retenues par le charbon, et jouer un rôle dans la fonction réductrice constatée.

Kast [1] institue aussi une série d'expériences très bien conduites, qui aboutissent aux conclusions suivantes :

1° Le pouvoir réducteur existe dans des urines d'opérés où il ne peut plus y avoir trace de chloroforme ;

2° Il subsiste dans l'extrait alcoolique de l'urine évaporée. La réduction n'est donc pas exclusivement attribuable au chloroforme en nature, trouvé par Hegar et Kaltenbach et l'anonyme de la *Lancet ;*

3° On ne trouve dans ces urines aucune des réactions de la glycose ;

4° Il y existe une combinaison chlorée organique seulement décelable après coction avec la sonde ; c'est vraisemblablement elle qui produit la réduction ;

5° Il s'agit probablement, comme l'avait supposé Zeller, d'une combinaison d'acide glycuronique avec l'alcool trichlorométhylique, dérivé par oxydation du chloroforme ;

6° Jamais Kast n'a pu constater la déviation gauche signalée par von Mering et Zeller. La défécation nécessaire pour clarifier le liquide en est peut-être cause.

Trois opinions, en somme, ont été émises :

a) Le corps réducteur est constitué par du chloroforme libre, éliminé par l'urine. L'anonyme de la *Lancet* d'une part, Hegar et Kaltenbach d'autre part, semblent avoir constaté le fait d'une façon indéniable.

b) Il y a dans les urines réductrices une certaine quantité de glycose : la glycosurie chloroformique existe réellement. Nous ne connaissons pas, à l'appui, de fait incontestable.

1. Kast (A.). *Op. cit.* (*Berlin. klin. Wochensch.*, 1888, 377-379).

c) L'action réductrice appartient à une substance organique *dérivée du chloroforme*. C'est l'opinion le mieux appuyée par l'expérience. Nous la discuterons en exposant nos propres résultats.

Albuminurie postchloroformique. — Kappeler, sur vingt cas examinés à ce point de vue, rencontre nettement une fois de l'albumine après anesthésie au chloroforme.

Ch. Bouchard [1] détermine sur des lapins une albuminurie abondante, souvent suivie de mort, au moyen d'injections hypodermiques de chloroforme.

1^{cc} par kilogramme provoque chez le chien le phénomène atténué; à 2^{cc} par kilogramme, l'albumine est abondante et la mort survient. Ch. Bouchard détermine plus tard l'hématurie et l'albuminurie chez des lapins soumis aux *inhalations* anesthésiques, interrompues avant le sommeil. Recherchant les causes de ces phénomènes, il élimine l'hypothèse d'un phénomène réflexe, et conclut à une action spécifique du chloroforme.

Terrier et Patein [2] instituent sur des opérés des recherches très bien conduites : l'albumine est successivement recherchée avant l'anesthésie, après l'anesthésie, après l'opération. Ils en rencontrent treize fois sur vingt cas après l'anesthésie, en l'absence de toute autre cause apparente, et le plus souvent à l'état de traces.

Roux (cité par Dastre [3]) n'aurait constaté sa présence que quatre fois sur cent dix-neuf cas, et encore son existence antérieurement à l'anesthésie n'est-elle pas impossible.

B. — VARIATIONS DE LA THERMOGÉNÈSE

L'étude des variations de la thermogénèse, sous l'in-

1. Bouchard (Ch.). Et. expér. sur la mort qui succède aux injections sous-cutanées de chloroforme chez les animaux et sur l'albuminurie chloroformique (*Gaz. hebd.*, 1884, 104).
2. Terrier et Patein. *Bull. Société de Chir. de Paris*, 1884, 929; 1885, 221.
3. Dastre (A.). *Les Anesthésiques; physiologie et applications chirurgicales*, Paris, Masson, 1890, p. 74.

fluence du chloroforme, a été entreprise depuis longtemps par les méthodes les plus diverses, mais on ne peut, bien souvent, tirer de ces expériences aucune conclusion de nature à éclairer la question qui nous occupe.

En 1848, Duméril et Demarquay[1] constatent chez plusieurs chiens, soumis à l'anesthésie chloroformique, un abaissement de température rectale qui varie de 0°,33 à 4°. Une poule perd aussi 0°,33 en quelques minutes. Ils repoussent l'idée de troubles de l'hémathose sous l'influence des inhalations, puisque d'autres substances du même groupe, alcool et éther, injectées dans l'estomac et le rectum, produisent les mêmes effets. Claude Bernard a d'ailleurs montré que le sang reste rutilant.

Scheinesson (cité par Rumpf[2]) a constaté après les inhalation un abaissement maximum de 4°. Il remarque que la perte de chaleur par la peau n'augmente pas, et conclut qu'il s'agit bien d'une diminution du pouvoir thermogène.

Kappeler, dans trente cas observés par lui, relève un abaissement rectal moyen de 0°,59 survenant dix minutes au plus tôt après le début des inhalations, et ne coïncidant pas toujours avec le maximum de la narcose.

Rumpf[3] place des cobayes dans une enceinte à basse température, et, après *injection sous-cutanée* de 1 gramme de chloroforme, voit disparaître chez eux *la régulation thermique*. La chute constatée au thermomètre atteint 10° en une heure trente-cinq chez un cobaye, 1° seulement en une heure chez des lapins, alors que des témoins placés dans les mêmes conditions résistent parfaitement.

1. Duméril (A.) et Demarquay. Rech. expér. sur les modifications imprimées à la temp. anim. par l'éther et le chloroforme, et sur le mode d'action de ces deux agents (*Arch. gén. de méd.*, 1848, 4e série, XVI, 186-205, 332-346).

2. Scheinesson (Y.). Untersuchungen üb. d. Einfluss d. Chloroforms auf die Wärmeverhältnisse des thierischen Organismus u. d. Blutkreislauf (*Arch. d. Heilkunde*, 1869, X, 36, 172-225).

3. Rumpf (Th.). *Untersuchungen über die Wärmeregulation in der Narkose und im Schlaf* (L. B., 1884, 538-607).

Pour élucider le mécanisme du phénomène, il examine si la cause initiale réside uniquement dans une déperdition de calorique exagérée, la production restant constante, ou s'il y a en même temps diminution réelle du pouvoir thermogène, et recourt à la calorimétrie indirecte. La mesure des échanges respiratoires lui laisse constater une diminution considérable dans leur intensité : ils sont tombés à 60 p. 100 de leur valeur normale. La puissance thermogène est donc bien touchée, sans doute par action indirecte du système nerveux sur l'intensité des combustions interstitielles.

D'Arsonval[1] constate, au moyen d'un calorimètre spécial, une très notable diminution (50 p. 100 *environ*) dans la chaleur rayonnée.

Aucune conclusion inattaquable ne semble découler de la plupart de ces recherches, quant à l'intensité des variations de la thermogénèse *pendant le sommeil anesthésique.*

L'emploi du thermomètre seul est, en effet, absolument insuffisant pour en suivre les modifications : deux animaux, A et B, ont la même température rectale ; si, pour une cause quelconque, A rayonne plus que B, il produit aussi plus de chaleur, puisque sa température ne baisse pas ; la mesure thermométrique isolée conclurait cependant à égale production.

Scheinesson semble avoir prévu l'objection possible, puisqu'il aurait en même temps recherché, d'après Rumpf, les variations du flux de chaleur émis par la peau, sans avoir pu les rencontrer. Or, en 1868, époque de ses expériences, il n'existait pas, croyons-nous, de méthode pouvant exécuter complètement cette mesure sans placer l'animal dans des conditions de milieu spéciales qui suffisent à elles seules pour modifier notablement les inconnues à mesurer. Scheinesson a sans doute employé le thermomètre de contact; la méthode est discutable, même pour une constatation en

1. D'Arsonval (A.). *Les anesthésiques et la thermogénèse* (B. B. 1886, 274).

quelque sorte *qualitative* des phénomènes; car il se produit probablement en divers points de l'organisme de véritables suppléances qu'il est impossible de prévoir et d'éviter.

Rumpf, pour écarter ces causes d'erreurs, perfectionne sa méthode et cherche dans l'étude des échanges respiratoires la mesure de l'activité thermogène; la thermométrie est ainsi combinée à la calorimétrie indirecte.

Ici encore s'élèvent plusieurs objections : toute variation dans les échanges est-elle unie à une modification parallèle de la chaleur produite?

Oui, en général, si elle est importante, mais il est des exceptions. Des quantités de chaleur très différentes peuvent accompagner en effet la production de l'anhydride carbonique et la consommation de l'oxygène, suivant la nature des réactions dont l'organisme est le siège. 1 litre de CO^2, par exemple, issu de la destruction des sucres, répond au dégagement de 5 000 calories environ; — de 6 500, s'il provient des graisses; — de 5 500, s'il s'agit d'albumine. Il est donc possible qu'une même quantité de gaz excrétée corresponde en réalité à une production thermique très différente selon les cas, et l'on peut, à la rigueur, rencontrer un groupement de ce genre : baisse thermométrique due à un excès de rayonnement et diminution des échanges, l'oxygène donnant des combinaisons plus exothermiques, avec calorification totale sensiblement constante. Il faudrait, pour conclure avec certitude, s'assurer en même temps que *la nature* des substances brûlées par l'organisme n'a pas varié sous l'influence de la cause modificatrice étudiée.

En somme, s'il était probable, étant donnée la grandeur des variations observées, que les conclusions de Rumpf étaient qualitativement exactes, leur confirmation par une méthode moins imparfaite n'était peut-être pas inutile *a priori*.

Remarquons, en outre, qu'il s'agit ici d'*injections hypodermiques* de chloroforme, et non plus d'anesthésie par la méthode ordinaire.

Quant aux expériences de D'Arsonval, elles sont plus significatives, bien qu'il ne s'agisse guère que d'une simple constatation qualitative. *Mais, comme les précédentes, elles ont été exécutées au moment même de l'anesthésie, et les phénomènes n'ont jamais été suivis, croyons-nous, au delà des quelques heures qui suivaient l'administration du toxique.* Si les inhalations chloroformiques ont une action réelle sur la nutrition des êtres vivants, les modifications qu'elles impriment aux processus chimiques de l'organisme ne doivent pas être absolument passagères et momentanées, comme pourrait en produire une irritation banale et violente du système nerveux central; et l'on doit s'attendre à voir la thermogénèse en éprouver le contre-coup *dans les jours suivants.*

La seule méthode d'étude possible est alors l'emploi du calorimètre, combiné au thermomètre. Elle seule mesure d'une façon précise le flux de chaleur émis par l'organisme, en même temps que sa production totale, si la température reste fixe durant l'expérience.

C. — VARIATIONS DES ÉCHANGES RESPIRATOIRES

Les recherches les plus anciennes que nous connaissions à ce sujet sont celles de Rumpf, instituées, nous l'avons vu, pour étudier, par les modifications des échanges, l'état de la thermogénèse chez les animaux chloroformés.

Rumpf dose par la méthode de Pflüger le volume d'oxygène consommé et le poids d'anhydride carbonique exhalé en deux heures par un cobaye à jeun depuis dix-huit heures, ayant reçu une injection hypodermique de 1 gramme de chloroforme.

Se rapportant à des moyennes trouvées par lui sur des animaux sains, il constate, *pendant le sommeil*, une diminution des échanges de 60 p. 100 environ sur la normale ainsi établie, exclusivement imputable à l'anesthésique, dit-il, car

l'on peut, sans modifier notablement les chiffres trouvés, leur faire subir une correction au moyen d'un facteur déterminé dans des expériences antérieures, pour éliminer les perturbations introduites par le refroidissement de l'animal (7°,6).

Palis[1] dose l'anhydride carbonique exhalé par des chiens dans des circonstances variées :

Si l'anesthésie est brève (cinq minutes par exemple), CO^2 augmente sensiblement ($1^{gr},01$ à $1^{gr},13$ pour le même animal dans le même temps). Ce fait est sans doute en relation avec l'agitation du début.

Si le dosage est fait après 30-60 minutes d'anesthésie, CO^2 diminue ($0^{gr},92$ à $0^{gr},81$-$0^{gr}99$ à $0^{gr},67$).

Si l'anesthésie a duré plus de deux heures, que la température baisse notablement ou non, CO^2 revient sensiblement à son chiffre primitif ($0^{gr},91$ à $0^{gr},89$-$1^{gr},20$ à $1^{gr},26$).

Vingt-quatre heures après l'anesthésie, CO^2 augmente et dépasse le chiffre normal ($1^{gr},01$ à $1^{gr},71$-$0^{gr},91$ à $1^{gr}11$). L'ascension peut être marquée dès la septième heure, et le régime normal ne se rétablit qu'à la fin du troisième jour.

P. Bert (cité par Dastre) a constaté une diminution dans la valeur des échanges et du quotient respiratoire pendant l'anesthésie. La consommation d'oxygène était descendue de 91,92 par heure à 31,69 après une heure et demie de sommeil; la production d'anhydride carbonique avait baissé de 91,55 à 21,39 dans les mêmes conditions. Le quotient respiratoire tombe de 0,93 à 0,57.

La méthode de recherches employée par Rumpf laisse prise à quelques critiques. Il n'exécute pas sur l'animal en expérience de dosage à l'état normal, qui puisse lui servir de terme de comparaison, et s'en rapporte à des moyennes. C'est un procédé peu avantageux, et l'auteur remarque lui-

1. Palis. *Action physiologique du chloroforme. Modification de la quantité d'acide carbonique exhalée par les poumons sous l'influence des inhalations chloroformiques* (D. P. 1885, 42 p.)

même les différences qui existent entre les chiffres considérés par lui comme normaux et les moyennes données par Colasanti. Il paraît nécessaire de procéder dans chaque cas à un dosage comparatif, comme l'ont fait Palis et Paul Bert. Il est fâcheux que les résultats intéressants trouvés par le premier soient incomplets, puisqu'il n'a point dosé l'oxygène consommé; le taux seul de l'anhydride carbonique ne renseigne que très vaguement sur l'état de la nutrition après l'anesthésie.

De plus, comme les recherches si précises de Paul Bert, elles ne portent malheureusement que sur le sommeil anesthésique et laissent de côté la période consécutive, si intéressante au point de vue qui nous occupe.

CHAPITRE III

Recherches personnelles.

A. — ÉTUDE DES EXCRETA (URINES ET FÈCES)

Conditions générales des expériences. — Une étude rigoureuse des modifications apportées à la composition des *excreta* par l'anesthésie chloroformique est assez difficile chez l'homme : les seuls sujets d'observation sont d'ordinaire des opérés, dont l'organisme réagit sous l'influence de causes multiples, et des effets surajoutés masquent ou dénaturent parfois ceux de l'agent toxique. Rares sont les occasions où l'incertitude d'un diagnostic rend nécessaire une exploration plus complète ou moins douloureuse, que facilite l'anesthésie; les faits observés acquièrent alors toute la valeur d'une expérience de laboratoire. Mais l'on doit se borner en général à choisir, parmi les sujets dont on dispose, ceux chez qui les causes de perturbation sont moindres, et qui parais-

sent se rapprocher davantage des conditions où l'expérience serait théoriquement parfaite.

Parmi le nombre assez considérable d'opérés examinés pendant trois ans, nous avons choisi surtout ceux chez qui l'intervention chirurgicale comportait un minimum de traumatisme, pour éliminer le plus possible l'action de l'hémorragie et de la résorption ; la première détermine, en effet, des troubles notables de la nutrition entrevus depuis longtemps, et l'on sait l'influence attribuée plus ou moins justement à la seconde sur les modifications des urines après les opérations[1].

La connaissance d'un autre facteur est souvent indispensable pour assigner à l'anesthésie la part exacte qui lui revient dans les phénomènes observés : c'est l'alimentation du sujet. Or le malade, docile et crédule, voulant bien s'astreindre à ne manger que ce qu'on lui donne, et se laisser persuader qu'il y va de sa guérison, est chose rare dans les hôpitaux ; même difficulté lorsqu'il s'agit de recueillir les urines, et la surveillance rigoureuse d'un sujet *alité* donne, presque seule, quelque sécurité. D'autre part, malgré toutes les précautions, une perte légère de liquide est presque inévitable. Une erreur subsiste donc encore dans les cas des anesthésies exploratrices ; elle s'atténue, d'un autre côté, avec l'abondance de l'émission, et n'est donc pas constante. Il serait, en somme, hasardeux de tenir pour exacts, au-delà de la deuxième décimale, les chiffres fournis par une analyse exécutée chez l'homme dans ces conditions, et, si nous donnons nos résultats tels qu'ils ont été trouvés, c'est sans attacher, pour notre part, la moindre importance à tout ce qui excède la limite indiquée.

Il en est tout autrement chez le chien ; il mange exactement ce qu'on lui donne, et la sonde œsophagienne peut être employée s'il en est besoin ; la récolte des urines peut aussi se faire de façon beaucoup plus parfaite. Cet animal s'habitue

1. Lucas-Championnière (J.). *Op., cit.*

facilement à ne point uriner dans sa cage et à être sondé à intervalles réguliers (l'opération est facile et rapide chez la chienne avec un peu d'habitude). Après mesure du liquide directement évacué, on lave plusieurs fois la vessie avec un peu d'eau distillée, qu'on joint à l'urine. Trois ou quatre cathétérismes suffisent d'ordinaire en vingt-quatre heures, et si l'animal n'a pas désobéi — on s'en assure facilement — on possède très exactement la totalité des substances éliminées par le rein durant le cours de l'expérience. Il y a alors tout intérêt à employer des méthodes d'analyse exactes, puisque l'approximation réelle ne dépend guère que de leur propre précision.

Chez le lapin reparaissent les difficultés. Le cathétérisme est ici peu pratique, et force est bien de recourir à l'emploi de cages spéciales, disposées en vue de la récolte des urines. Elles doivent remplir *a priori* certaines conditions : l'urine ne doit jamais être mélangée aux fèces; le plan incliné métallique qui la conduit au récipient doit être disposé de façon à retenir le minimum de liquide; il doit toujours être de la plus parfaite propreté. Mais la difficulté la plus sérieuse provient de ce que l'on ignore toujours l'état de réplétion de la vessie de l'animal, qui urine abondamment à très longs intervalles : difficulté d'abord pour déterminer son poids au début et à la fin d'une expérience; une variation de 60 à 80 grammes d'une heure à l'autre n'est pas chose rare; difficulté pour rapporter à la *production* réelle de vingt-quatre heures les résultats de l'analyse. Quelques artifices permettent souvent de décider les animaux à évacuer au moment voulu leur contenu vésical; un rapide lavage du plan incliné est alors utile et pratique. Mais un doute subsiste néanmoins, et la seule ressource est d'atténuer l'erreur en la répartissant sur un lot d'animaux aussi considérable que possible, soumis aux mêmes influences extérieures.

C'est ce que nous avons fait aussi souvent que possible, et, malgré cette précaution, ici encore on ne peut guère dépasser en précision le deuxième chiffre décimal.

Une analyse complète de l'urine dans tous les cas est matériellement impossible; la quantité de liquide nécessaire est souvent très supérieure à celle dont on dispose, et, d'autre part, le temps exigé par une recherche de ce genre est toujours considérable. Nous n'avons donc dosé, d'ordinaire, qu'un certain nombre de substances, en variant leur groupement de telle sorte que l'on puisse néanmoins saisir dans une étude d'ensemble les modifications apportées aux rapports primitifs des principaux éléments[1].

Azote. I. Chez l'homme. — Les variations de cet élément ne donnent de renseignements positifs sur l'état de la nutrition chez l'homme et les animaux que si l'on connaît en même temps les changements survenus dans l'alimentation des sujets :

Nous diviserons en deux groupes les recherches exécutées sur l'homme : les opérés, d'une part, choisis parmi ceux qui se trouvaient dans les conditions indiquées plus haut, et les chloroformisations exploratrices, dont nous avons pu observer d'assez près cinq cas seulement.

Les mesures ont porté tantôt sur l'azote total seul : ce sont les plus nombreuses; tantôt en même temps sur sa répartition entre les divers corps azotés que renferme toujours l'urine.

α) *Azote total urinaire*[2] :

1. Pour ce détail et la critique des méthodes d'analyse employées dans ce travail, cf. E. Vidal, *Influence de l'anesthésie chloroformique sur les phénomènes chimiques de l'organisme* (D. P., 1897, 28-77).
2. Méthode Kjelldahl-Denigès (*Arch. clin. Bordeaux*, 1894, 193-203).

TABLEAU I

Opérés (1). — Azote total ingéré (I) et éliminé (E) en 24 heures.

JOURS	N° 1 Urine 60-64		II 36-40		III 120-121		IV 125-129		V 1-1		VI 5-9		VII 52-56		VIII 65-69		IX 77-81		X 82-86	
	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E
Avant $CHCl^3$ 1er jour.	14,5	12,91	16	14	9	9	12	9,8	»	»	10	9	»	»	»	»	»	»	12	10,9
Avant $CHCl^3$ 2e jour.	13,5	12.8	16	15,2	10	9,1	12	10,1	17	15.9	10	9,2	12	11.1	11	10,6	10	8,6	12	10,95
Après $CHCl^3$ 1er jour.	5	7	7	10	8,5	12,3	8	9	8	8,35	9,2	13,5	7	8,82	8	14	7,5	9,1	4,7	4,8
Après $CHCl^3$ 2e jour.	8	14,3	14,5	23,8	8,1	10	10,5	21,3	14,5	23,7	10,5	14,8	8	12,1	15,2	16,11	8,52	12,6	12	17,3
Après $CHCl^3$ 3e jour.	15	19,2	15,5	16	8,3	7,1	14,5	13	»	»	11	10,9	10,5	21,3	17,1	16,3	8,1	8	11,9	15,1
Nature de l'opération.	F. curett. utérus.		H. Pied bot valgus.		F. Extens. d'une ankylose.		F. Fist. vés.-vag.		H. Lux. anc. épaule.		F. Curett. utérus.		F. Curett. utérus.		H. Amput. doigt.		F. Canc. lèvre.		H. Canc. lèvre.	
Durée totale de $CHCl^3$.	17′		26′		12′		55′		28′		20′		18′		35′		28′		25′	

1. Dans ce tableau : Azote ingéré = I ; Azote éliminé = E ; — H. (homme) ; F. (femme).

Il ressort nettement de ce tableau que, dans ces conditions, l'azote total croît très notablement dans les urines après l'anesthésie. L'augmentation maxima n'apparaît pas toujours à époque fixe après l'opération ; tantôt elle se produit le premier jour, comme pour le n° VIII, ce qui est rare (12 p. 100 des cas observés) ; tantôt le maximum s'établit le deuxième jour, et c'est le cas le plus fréquent (80 p. 100 environ) ; quelquefois seulement le troisième jour, comme pour le n° VII.

Quant à la valeur de l'augmentation, elle est des plus variables, et nous examinerons tout à l'heure ce point avec détail. Dans trois cas seulement, sur soixante-seize, nous n'avons pas vu la décharge avoir lieu comme d'habitude. Le fait s'est produit chez trois sujets très nettement alcooliques, pour qui la chloroformisation avait été très pénible et agitée ; y a-t-il là un rapport de cause à effet? On ne l'aperçoit pas très clairement.

Quelle est la part exacte qui revient au chloroforme dans les expériences ci-dessus? Les troubles constatés ne sont-ils pas imputables à la résorption des liquides épanchés, d'une part, à l'autophagisme par alimentation azotée insuffisante, d'autre part?

La seconde objection perd de sa valeur si l'on considère que la surélimination maxima se produit souvent le deuxième et le troisième jours, alors que le taux de l'azote alimentaire a repris une valeur presque normale ; si la mesure quantitative du phénomène n'est pas toujours exacte, le sens général n'en est certainement pas modifié.

D'autres expériences, indiquées dans le tableau suivant, répondront à la première question.

TABLEAU II

Chloroformisations pour explorations chirurgicales (femmes).

JOURS	N° I Urine n° 72-76		II 11-15		III 20-28		IV 41-45		V 108-112	
	I	E	I	E	I	E	I	E	I	E
Avant $CHCl^3$.	13	10.8	11	9,2	9,5	8	11	9,1		
Après $CHCl^3$. 1er jour.	7	12,2	4	10.3	4,3	7,7	?	10,3	?	urée : 14,2
Après $CHCl^3$. 2e jour.	8,5	17,7	12	18,2	8,5	15,1	13	20,5	?	urée : 10,3
Après $CHCl^3$. 3e jour.	9,5	8,3	16	18,3	9,2	17,2	11	22,61	?	urée : 19,1
Après $CHCl^3$. 4e jour.	»	»	15	12,2	9,8	8,5	10	9,2	?	urée : 15
Observations.			Anesthésie pénible.		Régime lacté.					
Durée totale de $CHCl^3$.	17′		33′		11′		18′		25′	

En négligeant le cas n° V, dont l'observation est incomplète, les dosages relatés dans ce tableau échappent absolument à la première critique si la seconde subsiste encore. L'agent modificateur est exclusivement le chloroforme, et les résultats sont aussi nets que pour notre première série de malades. Dans tous les cas, il s'est fait une élimination d'azote très supérieure à l'ingestion. Si l'on égale à 100, par exemple, l'azote alimentaire dans toutes les expériences, les rapports de l'excrétion à l'ingestion deviendront comparables dans tous les cas, et l'on saisira mieux l'importance des variations observées.

Voici le même tableau sous cette seconde forme :

TABLEAU III. — Azote total

Chloroformisations pour explorations chirurgicales.

Rapport p. 100 de l'excrétion à l'ingestion.

NUMÉROS d'ordre.	AVANT $CHCl^3$	APRÈS $CHCl^3$				DURÉE TOTALE de $CHCl^3$.
		1er jour.	2e jour.	3e jour.	4e jour.	
	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	
I	83	174	208	87	»	17′
II	83	257	151	114	81	33′
III	84	179	177	186	86	14′
IV	82	?	157	205	92	18′

En étudiant les chiffres de ce tableau, on découvre facilement la constance, mais aussi l'irrégularité de la décharge.

Le maximum a été atteint le premier, le deuxième et le troisième jour après l'anesthésie, et, trois fois sur quatre, le chiffre primitif s'est trouvé doublé et au-delà.

De ces diverses constatations, et malgré un certain degré d'autophagisme possible, on peut conclure que les *inhalations chloroformiques semblent pouvoir suffire à provoquer chez l'homme une ascension marquée du taux de l'azote urinaire.*

β) *Distribution de l'azote entre les différents corps azotés de l'urine :*

Les seuls éléments dosés ont été l'urée, l'acide urique, l'acide hippurique et la créatinine[1]. Les matières extractives ont seulement fait l'objet de quelques dosages isolés qui seront donnés plus loin.

1. Nous regrettons de n'avoir jamais dosé directement les produits ammoniacaux, ce qui eut peut-être permis des conclusions plus certaines au sujet de quelques-uns des faits observés.

TABLEAU IV

Urines n°s 60-64. — Femme. — Curettage utérin.
Anesthésie de 17 minutes.

AVANT L'ANESTHÉSIE

1er jour.

Azote ingéré	14gr,5	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{88}{100}$
Azote éliminé	12gr,91	
Urée[1]	24,4	= 10gr,22 Az.
Acide urique[2]	0,72	
Acide hippurique[3]	0,32	
Créatinine[4]	0,51	
Azote engagé dans d'autres combinaisons (par différence)	2gr,69	

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{79}{100}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{1,4}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{1,8}{100}$

2e jour.

Azote ingéré	13gr,5	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{95}{100}$
Azote éliminé	12gr,80	
Urée	23,61	= 11gr,31 Az.
Acide urique	0,81	
Acide hippurique	0,40	
Créatinine	0,46	
Azote engagé dans d'autres combinaisons	1gr,49	

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{84}{108}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{1,3}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{2}{100}$

APRÈS L'ANESTHÉSIE

1er jour.

Azote ingéré	5 gr.	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{140}{100}$
Azote éliminé	7 gr.	
Urée	10,56	= 5gr,88 Az.
Acide urique	1,02	
Acide hippurique	traces.	
Créatinine	1,81	
Azote engagé dans d'autres combinaisons	1gr,12	

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{69}{100}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{9,5}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{4,8}{100}$

1. Méthode Hufner-Yvon modifiée (acide phospho-tungstique).
2. Méthode Salkowski-Ludwig (cf. Deroide. D., Lille, n° 103, 1891).
3. Méthode Bunge et Schmiedeberg (A. P. P., VI, 1877, 233-255).
4. Méthode Neubauer et Vogel. *De l'urine et des sédiments urinaires*, 2e édit., 1877, p. 293.

2e jour.

Azote ingéré	8 gr.	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{175}{100}$
Azote éliminé	14gr,30	
Urée	23,17	= 11gr,94 Az.
Acide urique	1,29	
Acide hippurique	0	
Créatinine	2,30	
Azote engagé dans d'autres combinaisons	2gr,36	

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{75}{100}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{6,2}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{2,9}{100}$

3e jour.

Azote ingéré	15 gr.	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{126}{100}$
Azote éliminé	19gr,20	
Urée	37,50	= 17gr,90 Az.
Acide urique	0,96	
Acide hippurique	0,28	
Créatinine	0,83	
Azote engagé dans d'autres combinaisons	1gr,30	

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{89}{180}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{2,1}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{1,6}{100}$

TABLEAU V

Urines nos 41-45. — Femme. — Chloroformisation exploratrice, Anesthésie de 18 minutes.

AVANT L'ANESTHÉSIE

Azote ingéré	11 gr.	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{82}{100}$
Azote éliminé	9gr,1	
Urée	16,52	= 8gr,03 Az.
Acide urique	0,66	
Acide hippurique	0,81	
Créatinine	0,42	
Azote engagé dans d'autres combinaisons (par différence)	1gr,07	

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{83}{100}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{1,7}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{2,3}{100}$

APRÈS L'ANESTHÉSIE

1er jour.

Azote ingéré.	? vomiss.	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = ?$
Azote éliminé. . . .	10gr,3	
Urée.	17,60	= 8gr,68 Az.
Acide urique.	0,71	
Acide hippurique.	0,53	
Créatinine.	0,68	
Azote engagé dans d'autres combinaisons.		1gr,62

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{79}{100}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{2,5}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{2,2}{100}$

2e jour.

Azote ingéré.	13 gr.	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{157}{100}$
Azote éliminé. . . .	20gr,5	
Urée.	31,95	= 16gr,50 Az.
Acide urique.	2,03	
Acide hippurique.	traces.	
Créatinine.	2,99	
Azote engagé dans d'autres combinaisons.		4gr,0

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{71}{100}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{5,5}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{3,2}{100}$

3e jour.

Azote ingéré.	11 gr.	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{205}{100}$
Azote éliminé. . . .	22gr,61	
Urée.	36,10	= 18gr,50 Az.
Acide urique.	2,17	
Acide hippuriqne.	0	
Créatinine.	3,10	
Azote ĕngagé dans d'autres combinaisons		4gr,11

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{73,4}{100}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{5,2}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{3,1}{100}$

4e jour.

Azote ingéré.	10 gr.	$\frac{\text{Az. éliminé}}{\text{Az. ingéré}} = \frac{92}{100}$
Azote éliminé. . . .	9gr,61	
Urée.	16,89	= 8gr,6 Az.
Acide urique.	0,60	
Acide hippurique.	0,25	
Créatinine.	0,47	
Azote engagé dans d'autres combinaisons		1gr,04

$\frac{\text{Az. urée}}{\text{Az. total}} = \frac{84,4}{100}$ | $\frac{\text{Az. créatinine}}{\text{Az. total}} = \frac{1,9}{100}$ | $\frac{\text{Az. urique}}{\text{Az. total}} = \frac{2,1}{100}$

Il est inutile de donner le détail des autres dosages ; voici seulement, pour quatre cas examinés chez l'homme, l'ensemble des rapports des principaux éléments :

TABLEAU VI

Homme. — Azote éliminé et azote contenu dans divers éléments de l'urine.

Pour 100 d'azote ingéré et pour 100 d'azote total.

NUMÉROS D'ORDRE	NUMÉROS des urines.	AZOTE ÉLIMINÉ p. 100.						AZOTE DE L'URÉE p. 100.						AZOTE URIQUE p. 100.					
		avant $CHCl^3$.		après $CHCl^3$.				avant $CHCl^3$.		après $CHCl^3$.				avant $CHCl^3$.		après $CHCl^3$.			
		1er j.	2e j.	1er j.	2e j.	3e j.	4e j.	1er j.	2e j.	1er j.	2e j.	3e j.	4e j.	1er j.	2e j.	1er j.	2e j.	3e j.	4e j.
I	60-64	88	95	140	175	126	»	79	84	69	75	89	»	1,8	2	4,8	2,9	1,6	»
II (1)	41-45	»	82	?	157	205	92	»	83	79	71	73	84	»	2,3	2,2	3,2	3,1	2,1
III	36-40	82	83	126	148	98	»	84	82	74	76	81	»	1,6	1,9	4,1	3,9	1,7	»
IV	77-81	86	81	98	150	101	»	86	82	71	72	83	»	0,95	1	4,6	3,9	1	»

NUMÉROS D'ORDRE	NUMÉROS des urines.	AZOTE DE LA CRÉATININE p. 100.						AZOTE DES AUTRES SUBSTANCES p. 100.					
		av ant $CHCl^3$.		après $CHCl^3$.				avant $CHCl^3$.		après $CHCl^3$.			
		1er j.	2e j.	1er j.	2e j.	3e j.	4e j.	1er j.	2e j.	1er j.	2e j.	3e j.	4e j.
I	60-64	1,4	1,3	9,5	6,2	2,1	»	17,8	12,7	16,7	15,9	7,3	»
II (1)	41-45	»	1,7	2,5	5,5	5,2	1,9	»	13	16,3	20,3	18,7	12
III	36-40	1,1	1,3	6,3	5,2	2,2	»	13,3	14,8	15,6	14,9	15,1	»
IV	77-81	1,1	1,6	8,3	4,7	1,6	»	11,95	15,5	16,1	19,4	14,4	»

(1) Chloroformisation exploratrice.

Il résulte de ces divers tableaux que le rapport à l'azote total de l'azote engagé dans les diverses combinaisons organiques a notablement varié dans tous les cas étudiés chez l'homme :

1° *Diminution de l'azote uréique, au profit des autres composés.* — L'importance de la variation est très notable, puisque, dans le cas n° 1, le rapport de l'azote uréique à l'azote total est tombé brusquement de 84 à 69 p. 100. Le fait est général pour tous les cas examinés ; la chute maximum s'est toujours produite le jour même de l'anesthésie ; au delà du deuxième jour consécutif, le rapport reprend et peut même dépasser sa valeur primitive (n° 1).

2° *Augmentation de l'azote urique*, qui a pu passer de 1 à 4,6 p. 100 chez le n° IV. Les quatre sujets ont présenté à divers degrés le même phénomène, avec maximum le premier jour, sauf dans l'observation I ; il coïncidait donc, en général, avec la diminution maxima de l'azote uréique. La surélévation semble se maintenir le deuxième jour, quelquefois même le troisième.

3° *Augmentation du taux relatif de l'azote de la créatinine.* — C'est peut-être la modification la plus notable et la plus intéressante : le taux relatif de l'azote engagé dans cette combinaison a triplé seulement chez le n° II, mais *sextuplé* et au-delà dans les trois autres cas.

Le chiffre primitif reparaît le troisième jour au plus tôt.

4° *Augmentation, d'importance variable, du chiffre relatif de l'azote résiduel.* — Il s'agit évidemment de l'azote des sels ammoniacaux, des corps xanthiques, des matières extractives, etc., et de celui qui a échappé à l'analyse détaillée ; cette portion doit rester cependant sensiblement constante, et les résultats n'en sont sans doute guère modifiés. Quelques dosages des corps xanthiques, exécutés par la méthode de Denigès, nous ont fourni des résultats trop variables et trop peu nombreux pour que nous puissions en tenir compte. Quelques dosages comparatifs des matières extractives, qui

seront donnés plus loin, dénotent la part importante que doivent prendre ces substances dans la variation constatée.

Remarquons en outre que, dans le cas n° II, où il s'agit d'une simple anesthésie exploratrice, le *summum* des variations paraît retarder, sur les trois autres cas, de vingt-quatre heures pour tous les éléments; de plus, les fluctuations du taux relatif de l'azote urique sont moins accentuées que dans les autres cas; ces faits n'ont peut-être pas de signification spéciale.

5° *Disparition de l'acide hippurique, parallèle à l'augmentation de la créatinine.* — Des expériences analogues ont pu être instituées, chez les animaux, dans des conditions mieux déterminées; elles nous ont montré que cette action spéciale des inhalations chloroformiques ne reste pas limitée à l'homme, mais qu'il s'agit, au contraire, d'une loi plus générale.

II. Expériences sur le chien. — Dans toute expérience où l'on cherche à saisir les troubles introduits dans la nutrition par un agent quelconque, l'idéal est de pouvoir mettre le sujet dans des conditions d'alimentation telles que les entrées compensent exactement les sorties; de réaliser, en un mot, l'équilibre nutritif. On simplifie ainsi les termes du problème en éliminant l'alimentation de luxe, et l'on n'a pas à compter avec la possibilité d'une autophagie étrangère à la cause étudiée. Nous avons dû y renoncer, dans le cas actuel, après plusieurs essais; car, après une anesthésie quelque peu prolongée, il est exceptionnel de voir les animaux, chiens ou lapins, absorber la totalité de leur ration d'entretien, sous quelque forme qu'on la leur serve. On tourne d'ordinaire la difficulté en les soumettant à l'inanition complète, et c'est ce qui a été fait. Les phénomènes de dénutrition prennent, au bout de quelques jours, une allure sensiblement régulière, qui laisse apprécier assez exactement les modifications introduites par la cause perturbatrice. Les animaux font une autophagie *prévue*, dont on peut tenir compte.

Pour mieux préciser les conditions expérimentales, nous

avons usé, dans un certain nombre de cas, de la méthode des mélanges titrés, et anesthésié plusieurs de nos chiens à l'aide de la machine Dubois-Tatin. Les mélanges à 6, 8 et 10 p. 100 ont été employés suivant les circonstances.

TABLEAU VII

Chiennes. — Inanition. — Azote total urinaire par kilogramme en vingt-quatre heures.

NUMÉROS d'ordre.	NUMÉROS des urines.	AVANT $CHCl^3$			APRÈS $CHCl^3$				MODE d'anesthésie.	DURÉE totale.
		3e jour (1).	4e jour.	5e jour.	6e jour.	7e jour.	8e jour.	9e jour.		
I	160-166	0,436	0,441	0,445	0,496	0,698	0,571	0,501	Compresse.	15'
II	169-175	0,403	0,417	0,414	0,528	0,817	0,632	0,516	Compresse.	30'
III	152-158	0,317	0,318	0,321	0,370	0,601	0,526	0,436	Mél. 10 p. 100	40'
IV	181-187	0,506	0,496	0,470	0,728	0,631	0,583	0,619	Mél. 10 p. 100	20'
V	303-309	0,583	0,576	0,570	0,580	0,610	0,596	0,607	Mél. 8 p. 100	30'
VI	188-194	0,397	0,410	0,418	0,633	0,849	0,578	0,430	Mél. 8 p. 100	60'
VII	195-199 *bis*	0,487	0,510	0,528	0,665	0,619	0,620	»	Mél. 8 p. 100	20'
VIII	311-317	0,319	0,321	0,325	0,375	0,382	0,391	0,409	Mél. 8 p. 100	15'

(1) Jours de l'inanition. Les animaux avaient de l'eau distillée à leur disposition.

Il résulte de ce tableau que, chez le chien comme chez l'homme, la débâcle azotée a lieu après une anesthésie suffisamment prolongée. Si l'on considère la marche sensiblement régulière du taux de l'azote avant l'administration du toxique, ascendante dans la plupart des cas, descendante dans les expériences IV et V, on constate, sauf peut-être dans l'expérience VIII, où elle est beaucoup moins marquée, une ascension brusque de la courbe, au moment où intervient le chloroforme. Elle évolue ensuite diversement, mais n'atteint presque jamais son point culminant avant le second jour consécutif. Les différences sont moins faciles à calculer en valeur absolue, étant donnée la variation normale de l'azote, qui se superpose aux oscillations provoquées. Les chiffres ne seraient comparables qu'à ceux qu'eussent fourni des ani-

maux témoins, et nous n'en avons eu que dans deux cas dans cette série d'expériences. En prenant pour terme de comparaison le chiffre du dernier jour avant l'anesthésie, l'augmentation maxima paraît néanmoins osciller entre 30 et 50 p. 100 de cette valeur.

L'étude de la distribution de l'azote entre les divers corps qui le renferment a été faite dans les deux cas où l'on a pu disposer d'animaux témoins. Le seul point intéressant ici étant l'étude du rapport à l'azote total de l'azote engagé dans les différentes combinaisons, il suffira de donner ces rapports comparativement chez les sujets et les témoins.

TABLEAU VIII

(III) Urines nos 152-158. — Chienne. — Inanition. — 14 kg. 350 au début de l'expérience. — Anesthésie chloroformique par mélange titré à 10 p. 100. Durée : 40 minutes.

Azote contenu dans les divers éléments de l'urine pour 100 d'azote total.

JOURS de L'INANITION		AZOTE total par kilogramme. 24 heures.	AZOTE de l'urée p. 100.	AZOTE urique p. 100.	AZOTE créatinine p. 100.	AZOTE hippurique p. 100.	AZOTE des autres corps p. 100.
		gr.					
Avant $CHCl^3$.	3 . . .	0,317	92	1,4	2,01	0,29	4,3
	4 . . .	0,318	92	1,09	2,12	0,26	4,53
	5 . . .	0,321	90,3	1,25	2,22	0,19	6,04
Après $CHCl^2$.	6 . . .	0,370	75,5	2,17	5,2	traces.	17,13
	7 . . .	0,601	76,8	2,03	3,8	0,15	17,22
	8 . . .	0,526	86,7	1,5	2,1	0,37	9,33
	9 . . .	0,436	90	1,21	2	0,28	6,51
Témoin : Chienne. — Inanition. — 15 kg. 600 au début.							
	3 . . .	0,385	89,2	1,6	1,3	0,17	8,73
	4 . . .	0,386	88	1,34	1,32	0,11	9,92
	5 . . .	0,400	90,6	1,28	1,41	0,09	6,62
	6 . . .	0,397	90	1,19	1,36	0,09	7,36
	7 . . .	0,409	89,5	1,31	1,52	0,10	7,67
	8 . . .	0,421	89,7	1,2	1,55	0,07	7,48
	9 . . .	0,426	88,6	1,11	1,63	traces.	8,66

TABLEAU IX

(VI) Urines n°s 188-194. — Chienne. — Inanition. — 22 kilos au début de l'expérience. — Anesthésie chloroformique. — Mélange titré à 8 p. 100. — Durée : 60 minutes.

Azote contenu dans les divers éléments de l'urine pour 100 d'azote total.

JOURS de L'INANITION		AZOTE total par kilogramme. 24 heures.	AZOTE de l'urée p. 100.	AZOTE urique p. 100.	AZOTE créatinine p. 100	AZOTE hippurique p. 100.	AZOTE des autres corps p. 100.
		gr.					
Avant $CHCl^3$.	3 . . .	0,397	91	1,02	1,9	0,26	7,82
	4 . . .	0,410	89	0,98	2,1	0,18	7,74
	5 . . .	0,418	90	0,99	1,8	0,21	7,0
Après $CHCl^3$.	6 . . .	0,633	72	3,1	4,9	0	20,0
	7 . . .	0,819	74	2,9	5,1	0	18,0
	8 . . .	0,578	82	1,1	3,2	0,17	13,57
	9 . . .	0,430	90	0,83	1,6	0,31	7,26
Témoin : Chienne. — Inanition. — 17 kilos au début.							
	3 . . .	0,401	89,8	1,0	1,7	0,33	7,17
	4 . . .	0,409	89,7	1,01	1,8	0,30	7,19
	5 . . .	0,422	89,5	1,01	2,0	0,26	7,23
	6 . . .	0,430	88,6	0,97	2,01	0,20	8,22
	7 . . .	0,437	89,2	0,99	2,0	0,21	7,60
	8 . . .	0,443	88,9	0,98	2,15	0,18	7,79
	9 . . .	0,482	89,3	1,0	2,03	0,19	7,48

La comparaison de ces résultats avec ceux déjà obtenus chez l'homme, montre que toutes les modifications observées subsistent chez l'animal : diminution de la proportion d'azote uréique, augmentation du taux de l'azote urique, ascension très marquée de l'azote figurant dans la créatinine, diminution parallèle de celui de l'acide hippurique [1], augmentation

1. Les chiffres trouvés pour l'acide hippurique semblent théoriquement un peu forts pour un animal en inanition, ne recevant pas de son alimentation d'acide benzoïque.

Salkowski (*Z. p. C.*, VII, 1892, 161, et IX, 1885, 229) a bien montré qu'une petite quantité de ce corps subsiste dans les urines de chien en complète inanition ou soumis au régime exclusivement carné. Il proviendrait alors des

notable des autres combinaisons azotées, sont aussi nettes que chez l'homme.

D'autres séries d'expériences, instituées sur le lapin, paraissent confirmer les résultats généraux des précédentes.

III. Expériences sur le lapin. — Pour les raisons déjà indiquées, l'état d'équilibre nutritif n'a pu être réalisé chez ces animaux, qui ont dû être soumis à l'inanition, avec de l'eau à leur disposition.

Pour diminuer l'erreur relative, et aussi pour avoir une quantité d'urine suffisante pour les analyses, nous avons opéré sur un certain nombre d'animaux placés dans les mêmes conditions. Les dosages d'azote ont toujours été faits après élimination de l'albumine, fréquente chez les lapins en inanition prolongée, constante chez eux après les inhalations chloroformiques. Voici quelques résultats :

TABLEAU X

Lapins. — Inanition. — 4 sujets et 4 témoins. — Variations de l'azote total urinaire sous l'influence des inhalations chloroformiques.

4 ANIMAUX EN EXPÉRIENCE (URINES Nos 237-241) (I)			4 ANIMAUX TÉMOINS (URINES Nos 242-246). (II)	
Jours de l'inanition.	Azote total par kilogramme.	OBSERVATIONS	Jours de l'inanition.	Azote total par kilogramme.
	gr.			gr.
6	0,729	Avant $CHCl^3$.	6	0,618
7	0,630	Avant $CHCl^3$.	7	0,530
8	2,543	20 gr. $CHCl^3$, sous cloche, en 30'.	8	0,460
9	2,318	2e jour après l'anesthésie.	9	0,408
10	0,633	3e jour après l'anesthésie.	10	0.350

radicaux aromatiques de la molécule d'albumine, mais il ne paraît pas impossible que les animaux en inanition, qui se lèchent toujours beaucoup, introduisent de ce fait dans leur organisme une certaine quantité de poussières végétales contenant de l'acide benzoïque préformé ou en puissance.

TABLEAU XI

Lapins. — Inanition. — 4 sujets et 4 témoins. — Même objet.

4 ANIMAUX EN EXPÉRIENCE (URINES Nos 200-204)			4 ANIMAUX TÉMOINS (URINES Nos 205-209).	
Jours de l'inanition.	Azote total par kilogramme.	OBSERVATIONS	Jours de l'inanition.	Azote total par kilogramme.
	gr.			gr.
6	0,721	Avant $CHCl^3$.	6	0,690
7	0,690		7	0,670
8	2,09	20 gr. $CHCl^3$, sous cloche, en 30'.	8	0,596
9	2,321	2e jour après l'anesthésie.	9	0,570
10	0,832	3e jour après l'anesthésie.	10	0,502

Ces chiffres font ressortir l'énorme différence que présente la courbe de l'élimination azotée totale chez les sujets et les témoins :

L'action de l'anesthésique semble même plus marquée chez le lapin que chez l'homme et chez le chien, puisque l'élimination totale a *quadruplé* environ. On sait d'ailleurs que cet animal est particulièrement sensible à l'action du poison ; les expériences de Bouchard, déjà rapportées, l'albuminurie constante, l'hématurie et même l'anurie constatées dans un certain nombre d'expériences, qui ont dû être éliminées de ce fait, le prouvent assez.

Pour éclairer le rôle joué par la résorption dans les expériences faites sur les opérés, nous avons joint aux animaux qui figurent dans le tableau X un nouveau groupe de quatre lapins placés dans les mêmes conditions. Le sixième jour du jeûne, au moment où les lapins du premier groupe sont anesthésiés, on fait subir à ceux du troisième une injection intra-péritonéale aseptique de 5 c.c. de sang défibriné.

Voici la marche de l'excrétion azotée chez ces animaux et chez les lapins anesthésiés.

TABLEAU XII

I. Lapins anesthésiés (237-241). **III. Lapins injectés** (247-251).

JOURS de l'inanition.	AZOTE total par kilogramme.	OBSERVATIONS	JOURS de l'inanition.	AZOTE total par kilogramme.	OBSERVATIONS
6	0,729	Avant $CHCl^3$.	6	0,702	Avant l'injection.
7	0,630		7	0,686	
8	2,543	20 gr. $CHCl^3$, sous cloche, en 30′.	8	0,829	Injection de 5 c.c. de sang.
9	2,318		9	0,672	
10	0,633		10	0,636	

On aperçoit immédiatement l'énorme différence qui existe entre le groupe n° III et le groupe n° I, qui a subi l'anesthésie : l'ascension constatée après l'injection sanguine est sensiblement le *quatorzième* de celle qu'a produit l'agent toxique et ne persiste pas au delà d'un jour. Les chiffres trouvés par Desgrez[1] après injection de sérosités de la pleurésie sont à peu près de même ordre. C'est là un argument de plus en faveur de l'exactitude de nos conclusions en ce qui concerne les cas observés chez l'homme.

Influence de la durée de l'anesthésie et du titre du mélange. — De l'ensemble des cas observés, il est à peu près impossible de déduire des conclusions fermes, quant à l'influence de la durée de la chloroformisation et du titre du mélange sur l'élimination azotée. Les anesthésies observées chez l'homme ont toutes été faites à la compresse ; elles ont donc été forcément irrégulières, mais il est certain que, pendant un temps variable, les trois sujets ont inhalé des

1. Desgrez (A.). *Influence des sérums sur les variations de quelques éléments urinaires* (D. P. 1895, 47 p.).

mélanges très riches en vapeurs de chloroforme; les résultats sont donc, de ce fait, difficilement comparables.

Dans les quatre anesthésies exploratrices rapportées, l'intensité de la décharge paraît néanmoins être en rapport simple avec leur durée. Si l'on dispose d'un côté par ordre de grandeur décroissante, et sans tenir compte du moment variable où ils se produisent, les rapports p. 100 maxima de l'élimination à l'ingestion, et en regard les durées correspondantes, on obtient les séries presque parallèles :

257 p. 100	33′
208 —	17′
205 —	18′
186 —	14′

Mais ce n'est point là un fait constant, et nombreuses sont les exceptions.

Chez le chien, les phénomènes paraissent aussi complexes : si l'animal est endormi à la muselière ou à la compresse, et respire par conséquent des mélanges souvent très riches en vapeurs anesthésiques, 10 minutes suffisent souvent à produire une décharge importante dans les quarante-huit heures consécutives. Avec les mélanges titrés, un temps plus long est nécessaire, et d'autant plus, en général, qu'ils sont moins riches en chloroforme : le mélange à 10 p. 100, respiré pendant 20 minutes seulement, conserve encore une action très marquée (n° IV du tableau) ; le mélange à 8 p. 100, très actif au bout de 60 minutes, n'a qu'une influence moindre, quoique très nette, au bout de 30 minutes seulement (n^{os} V et VI). En 20 minutes, il paraît être aussi actif, dans le n° VII alors qu'en 15 minutes il ne produit chez le n° VIII presque aucune modification.

Il en est à peu près de même chez le lapin, avec cette différence que la limite inférieure peut être reculée.

S'il semble donc y avoir rapport général entre la durée d'action du chloroforme, le titre du mélange anesthésique et l'élimination azotée, la loi est cependant loin d'être absolu-

ment nette dans tous les cas; et, ici comme ailleurs, il faut compter sans doute avec les susceptibilités individuelles des sujets et des animaux sur lesquels on expérimente.

Temps nécessaire à l'élimination des déchets azotés. — Il était intéressant, d'autre part, de rechercher si l'élimination des substances azotées qui prennent naissance sous l'influence du chloroforme avait lieu plus ou moins brusquement lorsque le chiffre des déchets accumulés dans l'organisme atteint une certaine valeur, ou si elle se fait au contraire avec lenteur et régularité, et de voir quel est, dans ce cas, le temps qui sépare son début de celui de l'anesthésie.

Voici comment il a été procédé :

EXPÉRIENCE III

Une chienne de 16 kilos, au quatrième jour de l'inanition, ayant reçu 3 centigrammes de morphine, est placée sur la table d'opération à 10 heures du matin. On fait rapidement la recherche des uretères par la voie lombaire, et l'on y place deux canules. On entoure l'animal de bouillottes chaudes et on l'enveloppe dans une couverture. Il est parfaitement calme. Anurie réflexe pendant 1 h. 25, au bout desquelles l'urine s'écoule normalement.

Elle est reçue dans un appareil spécial, renfermant une solution très alcaline d'hypobromite de sodium[1], disposé de telle façon que toute perte de gaz est impossible et que la décomposition de l'urée et des autres substances attaquables est aussi complète que possible en l'absence de sucre. L'urine, plus légère, traverse en effet la solution de bas en haut.

L'appareil est maintenu à température constante par un courant d'eau froide. L'azote dégagé se rend, d'autre part, dans le flacon A du siphon calorimétrique compensé déjà décrit, et déplace une quantité d'eau égale à son volume. L'inscription sur le cylindre est faite par le flotteur, comme d'habitude. On obtient ainsi un diagramme dont les ordonnées sont proportionnelles à la quantité d'urée (nous considérons ici tout le gaz dégagé comme issu de l'urée) éliminée depuis le début de l'expérience.

La différence de hauteur de deux ordonnées consécutives, aux temps t et t', mesure donc le volume gazeux dégagé et l'urée décomposée pendant le temps $t' - t$. On a ainsi, automatiquement, les éléments de

1. Principe indiqué autrefois par D'Arsonval : *Sur un procédé pour enregistrer les phases du dégagement de CO^2 dans la respiration des êtres vivants* (B. B., 1886, 161).

la courbe horaire ou diurne de l'excrétion azotée (l'urée en constituant de beaucoup la majeure partie), sans avoir à exécuter une longue série de dosages dont la précision n'ajouterait rien à la clarté des phénomènes généraux.

L'animal donne d'abord pendant deux heures un tracé sensiblement régulier qui fournit la normale de son exécution; puis il inhale du chloroforme à la muselière; pas d'agitation, grâce à l'influence de la morphine.

TABLEAU XIII

Poids de l'animal : 16 kilogrammes.
Température rectale { à 10 heures du matin : 38°,1.
{ à 5 h. 30 du soir : 37°,2.
0 gr. d'urée donne 35cc,2 d'azote.
La totalité du gaz dégagé a été réduite en urée.

Heures des dosages. .	h. 12	h. 12.30	h. 1	h. 1.30	h. 2	h. 2.30	h. 3	h. 3.30	h. 4	h. 4.30	h. 5	h 5.30
Eau écoulée entre 2 lectures.	»	cm³ 79	cm³ 80,5	cm³ 77,5	cm³ 79	cm³ 88	cm³ 98,5	cm³ 106,5+	cm³ 102	cm³ 119,5	cm³ 121,5	cm³ 123+
Urée par heure pour les 16 kg.	»	gr. 0,45	gr. 0,58	gr. 0,44	gr. 0,45	gr. 0,50	gr. 0,56	gr. 0,606	gr. 0,58	gr. 0,68	gr. 0,69	gr. 0,70

10 grammes $CHCl^3$ en dix minutes.

Moins de quinze minutes après le début des inhalations, nous avons vu la courbe monter d'une façon continue, quoique un peu irrégulière, jusqu'à la fin de l'expérience.

Les expériences suivantes sont tout à fait analogues; mais l'urine était simplement recueillie au moyen d'une sonde vésicale, l'animal étant couché sur le ventre, en position déclive.

EXPÉRIENCE IV

Chienne : 11 kilogrammes; quatrième jour d'inanition; 2 centigrammes morphine.

T. R. { 37°,9 à 12 heures.
36°,5 à 6 heures soir.

0 gr. d'urée donnait 36^{cc},3 d'azote.

TABLEAU XIV

Heures des dosages. .	h. 12.30	h. 1	h. 1.30	h. 2	h. 2.30	h. 3	h. 3.30	h. 4	h. 4.30	h. 5	h. 5.30	h. 6
Eau écoulée entre 2 lectures.	»	cm³ 74,5	cm³ 72,5	cm³ 73	cm³ 74,5	cm³ 87	cm³ 89	cm³ 96	cm³ 111	cm³ 118	cm³ 118	cm³ 121,5
Urée par heure pour les 11 kg.	gr. »	gr. 0 41	gr. 0,40	gr. 0,40	gr. 0,41	gr. 0,48	gr. 0,94	gr. 0,53	gr. 0,61	gr. 0,65	gr. 0,65	gr. 0,67

10 grammes $CHCl^3$ en dix minutes, à la muselière.
Pas d'agitation.

EXPÉRIENCE V

Chienne : 14 kilogrammes; quatrième jour d'inanition; 3 centigrammes morphine.

T. R. 37°,6 à 12 heures.
36°,2 à 5 h. 30 soir.

0 gr. d'urée donnait 35 c.c. d'azote.

TABLEAU XV

Heures des dosages. .	h. 12	h. 29.30	h. 1	h. 1.30	h. 2	h. 2.30	h. 3	h. 3.30	h. 4	h. 4.30	h. 5	h. 5.30
Eau écoulée entre 2 lectures.	»	cm³ 77	cm³ 76,5	cm³ 77,5	cm³ 78	cm³ 85	cm³ 86,5	cm³ 97	cm³ 102,5	cm³ 107,5	cm³ 114	cm³ 114
Urée par heure pour les 14 kg.	gr. »	gr. 0,44	gr. 0,435	gr. 0,44	gr. 0,445	gr. 0,48	gr. 0,49	gr. 0,54	gr. 0,58	gr. 0,61	gr. 0,63	gr. 0,65

5 grammes $CHCl^3$ en dix minutes, à la muselière.
Pas d'agitation.

Cinq fois, sur six expériences, le phénomène s'est produit dans les mêmes conditions, et l'ascension a toujours débuté dans la première demi-heure qui suivait les inhalations. Dans le sixième cas, où nous avons anesthésié l'animal avec le mélange à 8 p. 100 pendant cinquante minutes, le résultat s'est montré nul; trois heures après, le taux de l'urée ne s'était pas sensiblement élevé. (Le chien a, d'autre part, présenté un peu d'albumine le lendemain.)

Il est, en somme, vraisemblable que la courbe de l'élimination azotée doit se rapprocher en général de la forme parabolique, puisque, au bout de trois heures déjà, le taux moyen s'est élevé de 1/3 à 1/2 environ, ce qui, dans le second cas, correspondrait à une augmentation dans le rapport de 4 à 1 pour les vingt-quatre heures : nous ne l'avons jamais observé chez le chien. Il est donc probable qu'il s'établit au bout de quelques heures une sorte de régime permanent qui peut se maintenir, avec oscillations plus ou moins accentuées, les jours suivants et décroître ensuite plus ou moins rapidement. Tout au moins, dans le cas où le maximum n'est atteint que tardivement, la deuxième partie de l'ascension doit-elle être beaucoup moins rapide que la première.

Discussion des résultats. — Quelle signification générale est-il possible d'attribuer à l'ensemble de ces phénomènes, si constant dans les diverses espèces animales?

De l'augmentation de l'azote total des *excreta*, il faut évidemment conclure, d'une façon générale, qu'il se fait dans l'organisme, sous l'influence des inhalations chloroformiques, une destruction particulièrement intense des matériaux albuminoïdes. Quant au processus chimique par lequel se fait cette désintégration, les résultats obtenus jusqu'ici ne suffisent pas à nous le faire connaître.

Le fait intéressant consiste surtout dans la modification des rapports à l'azote total de l'azote engagé dans les diverses combinaisons qui en renferment dans l'urine. Parallèle-

ment à une diminution de l'azote uréique, apparaît l'ascension de l'azote urique, de la créatinine et probablement des sels ammoniacaux, produits en plus grande abondance par l'autophagie. Ce que nous savons aujourd'hui des rapports de l'ammoniaque avec l'urée, quelle que soit l'hypothèse admise, quant au mode de dérivation et à l'importance *quantitative* du phénomène, laisse entrevoir immédiatement une relation possible entre l'augmentation de la première et la diminution de la seconde. Les expériences de SCHRŒDER[1] d'une part, celles de HAHN, MASSEN, PAWLOW et NENCKI[2] d'autre part, les constatations de HALLERVORDEN[3] et de STADELMANN[4] sur des cirrhotiques, ont montré l'importance du foie dans la transformation en urée des produits ammoniacaux; les causes altérant le fonctionnement normal de la glande font souvent apparaître ces corps dans les urines, en même temps que diminue parallèlement l'azote uréique; le fait observé ici pourrait donc, *théoriquement*, recevoir une explication de ce genre.

L'expérimentation peut, d'ailleurs, fournir quelques données générales sur l'état de la fonction transformatrice du foie vis-à-vis de produits ammoniacaux dérivés de l'albumine et amenés par la veine porte. Il s'agit en somme de répéter, *avec du sang chloroformique*, l'expérience classique de SCHRŒDER.

EXPÉRIENCE VIII

Un petit chien de 9 kilogrammes est saigné à blanc; son foie, rapidement extrait, est maintenu à bonne température dans un vase

1. SCHROEDER. *Op. cit.* (*A. P. P.*, XV, 182-364, et XIX, 1885.373).

2. HAHN, MASSEN, NENCKI et PAWLOW. La fistule d'Eck de la veine cave inférieure et de la veine porte, et ses conséquences pour l'organisme (*Arch. des sciences biologiques*, Saint-Pétersbourg, I, 1892, 402-493).

NENCKI, PAWLOW et ZALESKI. Sur la richesse du sang et des organes en ammoniaque, et sur la formation de l'urée chez les mamifères (*Ibid.*, IV, 1895, 197-224).

3. HALLERVORDEN (E.) Ueber Ausscheidung von Ammoniak in Urin bei pathologischen Zuständen (*A. P. P.*, XII, 1880, 237-275).

4. STADELMANN. Ueber Stoffwechselanomalien bei einzelnen Lebererkrankungen (*Deutsch. Arch. f. klin. Med.*, XXXIII, 1883, 526-543).

entouré d'eau à 38°. Son sang, joint à celui d'un grand chien tué dans le laboratoire pour une autre expérience, est défibriné par la méthode classique. On obtient ainsi 1 500 c.c. de liquide que l'on maintient au bain-marie à 38°, et auquel on ajoute 2 grammes de carbonate d'ammonium pur, dissous dans un peu d'eau. On prélève alors, après une agitation, deux échantillons de 200 c.c., A. et B.

A, maintenu à 38°, est traversé pendant six heures par un simple courant d'air.

B, dans les mêmes conditions, est traversé par un courant chargé de vapeurs de chloroforme.

C sert à instituer, au moyen d'une petite pompe hydraulique, la circulation de la veine porte à la veine cave dans le foie préalablement lavé avec un peu de solution physiologique chaude.

Liquide sanguin et glande sont maintenus à bonne température par la dispositif spécial et le sang est constamment saturé à nouveau de chloroforme à sa rentrée dans la circulation, que l'on continue six heures.

On exprime alors légèrement le foie et l'on obtient 1 054 c.c. de liquide.

Voici les résultats des analyses[1] :

TABLEAU XVI

SANG ANALYSÉ	URÉE dans 200 centimètres cubes.	URÉE dans le sang total.	CARBONATE d'ammonium dans 200 centimètres cubes.	CARBONATE d'ammonium dans le sang total (1 500 centimètres cubes).
	gr.	gr.	gr.	gr.
Échantillon A (courant d'air).	0,0874	0,655	0,2656	1,992
Échantillon B (courant d'air saturé $CHCl^3$	0,0877	0,657	0,268	2,010
Échantillon C (circulation sang chloroformique) . . .	0,157	1,177	0,186	1,395

Carbonate d'ammonium disparu en six heures = $0^{gr},615$, soit 38,7 p. 100 de la quantité primitive.

Urée produite en six heures = $0^{gr},520$.

1. Les albuminoïdes du sang étaient éliminées par l'alcool absolu. Le liquide clair, résidu de la distillation du filtrat dans le vide, était traité par l'acide phospho-tungstique, et l'urée dosée, comme d'habitude, sur le volume total de 100 centimètres cubes. Néanmoins, le procédé n'étant pas absolument correct,

EXPÉRIENCE VII

Deux jours après, une expérience est exécutée dans des conditions aussi identiques que possible; toutefois, le sang doit être légèrement étendu de solution physiologique pour arriver au même volume, et la circulation est faite *sans qu'il soit chloroformé.*

TABLEAU XVII

Sang normal défibriné. — Durée de l'expérience : 6 heures.

SANG ANALYSÉ	URÉE dans 200 c.c.	URÉE dans le sang total.	CARBONATE d'ammonium dans 200 cc.	CARBONATE d'ammonium dans le sang total.
	gr.	gr.	gr.	gr.
Échantillon A. (Témoin.)	0,092	0,67	0,270	2,02
Échantillon B. (Circulation.)	0,1834	1,375	0,165	1,237

Carbonate d'ammonium disparu en six heures = $0^{gr},783$, soit 38 p. 100 de la quantité primitive.
Urée formée en six heures = $0^{gr},705$.

Dans l'expérience VII, le foie avait donc conservé au moins une partie de son pouvoir transformateur, puisqu'en six heures il a pu faire passer à l'état d'urée 30 p. 100 du sel ammoniacal qu'il renfermait.

Dans l'expérience comparative, le coefficient de transformation semble avoir été un peu plus élevé (38 p. 100), les conditions extérieures restant approxivement les mêmes.

Mêmes résultats dans une deuxième série d'expériences tout à fait identiques. Le cofficient de transformation a été

nous attachons une valeur plus grande aux chiffres donnés pour l'ammoniaque, dont le dosage est très exact si l'on a soin de mesurer l'acidité résiduelle de la solution acide titrée avec une liqueur alcaline suffisamment diluée. Les chiffres trouvés ont été traduits en carbonate, pour permettre le calcul de la proportion centésimale.

de 26 p. 100 avec chloroforme et de 31 p. 100 dans le sang normal.

La fonction préservatrice du foie vis-à-vis des poisons ammoniacaux ne semble donc que peu touchée *dans ces conditions*.

EXPÉRIENCE VIII

Un petit chien de taille moyenne est saigné à blanc; son sang est ajouté à celui d'un autre gros chien tué de même, et défibriné comme d'habitude. On obtient, en ajoutant 37 c.c. de solution physiologique chaude, 1 400 c.c. de liquide que l'on maintient à 38°. Le train de derrière de l'animal, pesant $3^{kg},700$, est rapidement détaché, et l'on établit la circulation artificielle par les artères iliaques, avec un peu de solution physiologique d'abord, avec le sang maintenu saturé de vapeurs de chloroforme ensuite. Quelques artérioles qui donnent sont pincées, et la masse musculaire est entourée de bouillottes chaudes et enveloppée d'une couverture de laine. La circulation est maintenue pendant cinq heures, au bout desquelles on obtient encore de légères contractions par excitation mécanique violente de la moelle,

Un échantillon A de 200 c.c. a été prélevé avant l'expérience, et traversé pendant toute sa durée par un courant d'air chargé de chloroforme.

On procède ensuite au dosage.

L'échantillon A est traité par la méthode de Seegen (acétate ferrique). On chauffe ensuite le liquide clair avec 25 c.c. de HCl à 1/10, qui transforme la créatine en créatinine ou chlorhydrate de créatinine. On ajoute de l'eau de baryte jusqu'à cessation du précipité et réaction alcaline. On laisse reposer, on filtre, on lave, puis on divise le filtrat en deux parties égales.

L'une est acidifiée par l'acide chlorhydrique et traitée par l'acide phospho-tungstique, qui précipite la créatinine et la majeure partie des substances azotées sans toucher à l'urée, que l'on dose par le procédé habituel, après concentration dans le vide, pour pouvoir introduire en deux fois la totalité du liquide dans l'azotimètre. (Il se produit pendant ce temps un long précipité, et l'on s'en débarrasse par filtration.)

La seconde moitié de l'échantillon A est traitée par un lait de chaux et séjourne vingt-quatre heures dans le vide sur l'acide sulfurique, pour se débarrasser de son ammoniaque. On filtre, on traite par un courant d'anhydride carbonique, qui précipite les terres dissoutes, et l'on dose l'azote total par la méthode de Kjeldahl.

La différence du chiffre trouvé et de l'azote uréique donne un chiffre *maximum* pour l'azote de la créatinine. (Le dosage direct de cette substance dans une prise d'essai aussi faible est pratiquement impossible.)

Sur l'échantillon B, on prélève 100 c.c. dans lesquels on dose l'urée comme ci-dessus. On traite, d'autre part, 1 000 c.c. par la méthode de Seegen, l'acide chlorhydrique et la baryte. On évapore à consistance sirupeuse, on reprend par l'alcool et l'on dose directement la créatinine par le chlorure de zinc.

Voici les chiffres trouvés :

TABLEAU XVIII

ÉCHANTILLON A. (Courant d'air saturé de chloroforme.)

Urée dans 200 c.c. 0gr,065.	Urée dans le sang total (1,400 c.c.) 0gr,455.	Azote soluble dans 200 c.c. 0gr,0311.	Azote soluble dans le sang total 0gr,2177.

Azote total — Azote urée = 0gr,2177 — 0,2043 = 0gr,0134.

Soit au maximum 0gr,035 de créatinine dans les 1 000 c.c. de sang avant la circulation; chiffre trop fort, puisqu'il comprend certainement de l'azote qui n'appartient pas à la créatinine.

ÉCHANTILLON B. (Sang chloroformé ayant circulé.)

Urée dans 200 c.c. 0gr,071	Urée dans le sang total (1 400 c.c.) 0gr,497.	Créatinine dans 1 000 c.c. 1gr,27.	Créatinine. dans le sang total 1gr,778.

Urée produite en 5 heures. . . . = 0gr,052 [1].
Créatinine produite en 5 heures = 1gr,743, par défaut.
— — 24 heures = 8gr,360.
— — 24 heures pour 1 kilo de muscle [2] = 2gr,259.

L'expérience IX, faite avec du sang normal, a donné :

Urée produite en 5 heures. 0gr,012
Créatinine produite en 5 heures. 0gr,042

Le chloroforme apparaît donc, dans les conditions de l'expérience, comme un agent destructeur énergique de la fibre musculaire; il est évident, d'autre part, que si, dans l'organisme vivant, la désintégration est aussi intense, une grande

1. Nous rappelons que les chiffres donnés pour l'urée sont vraisemblablement trop forts, étant donnée la méthode employée.

2. Ce calcul n'est pas absolument exact, puisqu'il y avait d'autres tissus que le muscle dans la partie de l'animal soumise à l'expérience.

partie de la créatine est transformée en urée, puisque, si l'on prend l'expérience VIII pour base de calcul, on observerait en vingt-quatre heures, pour un chien de 10 kilos[1], une élimination de créatinine de 22^{gr},59, ce qui est loin d'avoir lieu. De plus, sa transformation donnerait directement, d'après l'équation, 12 grammes d'urée en vingt-quatre heures; urée à laquelle on doit ajouter celle qui dérive de la sarcosine. Ces chiffres étant exagérés, il est très probable que les conditions de l'expérience ont notablement accru la production de la créatinine; néanmoins, elle paraît confirmer l'hypothèse d'une action directe du chloroforme sur le muscle, bien en harmonie avec les dégénérescences constatées dans la fibre cardiaque par MUNCK et LEYDEN, NOTHNAGEL, STRATSMANN, etc. Quant à l'état du pouvoir transformateur du foie sur la créatinine, l'expérience est impuissante à nous le faire connaître.

En résumé, la décharge azotée consécutive aux inhalations chloroformiques et les modifications des rapports normaux de l'azote élémentaire des diverses combinaisons paraisssent liées à plusieurs causes :

1° Destruction exagérée du myoplasma, qui paraît être la cause principale des phénomènes, sans que nous sachions si elle en est la cause exclusive ;

2° Trouble fonctionnel ou altération organique plus ou moins profonde de la glande hépatique, qui ne remplit plus tout à fait normalement son rôle transformateur;

3° Destruction probable des nucléines dans les tissus riches en corps de groupe.

Il serait toutefois téméraire de se prononcer sur le rôle exact joué par chacune de ces causes dans les résultats constatés.

Soufre. — Le soufre éliminé dans les excrétions ne peut provenir que de trois sources :

1° Soufre *inorganique*, introduit par l'alimentation, c'est-

1. En admettant, pour l'animal entier, la même proportion de tissu musculaire que dans la partie en expérience, ce qui n'est pas absolument exact.

à-dire soufre ne faisant pas partie intégrante d'une combinaison organique telle que l'albumine (sulfates des eaux, des vins, etc.);

2° Soufre mis en liberté par la désintégration des aliments albuminoïdes, lorsque la molécule perd son azote et se transforme en corps ternaires, pour devenir source efficace d'énergie;

3° Soufre issu d'une transformation analogue des matières protéiques qui font partie intégrante de l'organisme.

Les composés définis dans le premier groupe sont éliminés sans transformation par les urines et les fèces, ou partiellement à l'état de sulfures si les fermentations intestinales atteignent une certaine intensité.

Le soufre mis en liberté lors de la destruction des albumines alimentaires ou vivantes passe en majeure partie, sans doute après une série de transformations intermédiaires, à l'état d'acide sulfurique. Il se combine à l'ammoniaque, aux bases des sels neutres et des sels organiques dont l'acide subit, par oxydation, la transformation ultime en anhydride carbonique et eau (tartrates, etc.).

Le reste est rejeté soit à l'état de corps sulfo-conjugués, lorsque l'acide sulfurique rencontre les corps aromatiques résultant des fermentations intestinales (phénols, indols, skatol), soit à l'état de combinaisons moins oxygénées, dont surtout l'acide taurocholique, qui donne la taurine par dédoublement dans l'intestin, dont aussi quelques autres corps qui n'existent qu'en minime quantité dans les excrétions.

Après les constatations faites au sujet de l'azote, on pouvait donc s'attendre à voir le soufre urinaire augmenter dans de fortes proportions, et ces prévisions se sont toujours réalisées. Le point intéressant était de voir comment varient les rapports de l'azote au soufre total d'une part, des différentes combinaisons sulfurées entre elles d'autre part. Nous l'avons recherché quelquefois chez l'homme comme chez les animaux.

1° *Chez l'homme.* — Les chiffres obtenus chez l'homme n'ont pas, il faut le dire, de signification bien précise, car il est extrêmement difficile de connaître exactement la teneur en soufre des divers aliments ; nous avons dû, comme pour l'azote, nous contenter de moyennes préalablement établies, et spéciales au milieu où nous nous trouvions. Les chiffres d'ingestion sont donc assez approximatifs.

En outre, chez un sujet recevant une alimentation mixte, le rapport de l'azote total au soufre total dépasse bien souvent la valeur que semblerait devoir lui assigner la formule probable de l'albumine ; il existe, en effet, dans les végétaux un certain nombre de corps amidés (asparagine, par exemple), qui contribuent à élever le taux de l'azote total éliminé, sans mettre de soufre en liberté. Chez un sujet ainsi alimenté, qui aurait excrété moins de soufre que n'en exigerait théoriquement son élimination azotée, il serait imprudent de conclure, par exemple, à une rétention dans l'organisme du soufre albuminoïde.

De plus, nous n'avons jamais dosé chez l'homme le soufre des fèces, chose absolument inutile d'ailleurs, puisqu'elles contiennent une certaine quantité d'albuminoïdes alimentaires inutilisés, dont on ne pourrait guère tenir compte ; or il n'est pas improbable qu'il s'y trouve une notable partie du soufre peu oxydé, éliminé par l'organisme.

Ces considérations expliquent pourquoi les résultats trouvés chez l'homme, tout en indiquant clairement le sens des phénomènes, ne sont pas absolument constants, et peuvent différer largement des chiffres théoriques prévus dans le cas où l'azote avait été dosé.

Voici d'abord quelques chiffres relatifs à des opérés [1] :

1. Dosage pondéral à l'état de sulfate barytique, après diverses opérations préliminaires, suivant les cas.

TABLEAU XIX

Opérés. — Soufre total urinaire (en $SO^4 H^2$).

JOURS		I URINES 5-9.				II URINES 52-56.				III URINES 120-124.				IV URINES 125-129.			
		S. ing.	S. élim.	Az. total.	Az./S.	S. ing.	S. élim.	Az. total.	Az./S.	S. ing.	S. élim.	Az. total.	Az./S.	S. ing.	S. élim.	Az. total.	Az./S.
		gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.	
Avant $CHCl^3$.	1er jour . . .	1,95	1,91	9	14,4	»	»	»	»	1,85	2,01	9	13,7	2,7	1,911	9,8	15,7
	2e jour. . . .	2	2,121	9,2	13,3	2,7	2,905	11,1	11,7	2	2,110	9,1	13,2	2,7	1,990	10,1	15,6
Après $CHCl^3$.	1er jour . . .	2,10	2,904	13,5	14,4	1,5	2,510	8,82	10,7	2	2,441	12,3	15,4	1,75	2,0	9,0	13,8
	2e jour. . . .	2,3	3,070	14,8	14,8	1,9	2,611	12,1	14,1	2	2,111	10	14,5	2,1	5,710	21,3	11,8
	3e jour. . . .	2,45	2,702	10,9	12,3	2,1	5,70	21,3	11,4	1,9	1,996	7,1	10,9	3,1	2,821	13,0	14,1
Nature de l'opération.		Femme. Curett. utérus.				Femme. Curett. utérus.				Extension d'une ankyl.				F. Fist. vésico-vag.			
Durée totale de l'anesthésie. .		20′				18′				12′				55′			

Il résulte de ce tableau que, d'une façon générale, le taux du soufre urinaire s'est notablement accru après l'anesthésie et l'opération : les quantités éliminées sont toujours supérieures aux quantités ingérées. Cette augmentation est à peu près parallèle à celle de l'azote total ; les maxima de ces deux éléments coïncident toujours ; d'ailleurs, malgré la réserve faite, le rapport du soufre total à l'azote total (évalué en S) ne varie pas beaucoup plus qu'à l'état normal, et reste toujours compris entre les limites ordinaires, de 10,5 à 17, pour l'ensemble des sujets, beaucoup plus étroites pour le même individu. Malgré les causes d'erreur d'une expérience ainsi faite, le phénomène ne paraît pas dénaturé, et nous l'avons rencontré dans les vingt-six dosages effectués chez des opérés.

Il en a été de même après les anesthésies exploratrices, comme le montre le tableau suivant :

TABLEAU XX

Anesthésies exploratrices (femmes). — Soufre total urinaire pour 24 heures (en SO^4H^2).

JOURS	I URINES 72-76.				II URINES 11-15.				III URINES 20-28.				IV URINES 41-45.			
	S.ing.	S. élim.	Az. total.	Az./S.	S.ing.	S. élim.	Az. total.	Az./S.	S.ing.	S. élim.	Az. total.	Az./S.	S.ing.	S. élim.	Az. total.	Az./S.
	gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.	
Avant $CHCl^3$	2,9	2,310	10,8	14,3	2.5	2,067	9,2	13,6	1,9	1,775	8	13,8	2,5	2,080	9,1	13,4
Après $CHCl^3$. 1er jour	1,6	2,586	12,2	14,4	0,85	2,205	10,3	14,3	0,9	1,696	7,7	13,9	2	2.234	10,3	14.1
Après $CHCl^3$. 2e jour	2,1	3,611	17,7	15,1	2,6	3,996	18,2	14,7	2	3.102	15,1	14.9	3	4.519	20,5	13.9
Après $CHCl^3$. 3e jour	1,9	1,980	8,3	12,8	3,5	3,986	18,3	14	1,717	3,513	17,2	15	2,5	5.092	22,6	13,6
Après $CHCl^3$. 4e jour	»	»	»	»	2,9	2,648	12,2	14,1	2,17	2,011	8.5	12	2,20	2,091	9,2	13,5
Durée de la narcose	17′				33′				14′				18′			
Observations									Rég. lacté. La malade ajoutait à son lait un peu d'eau minérale.							

Ici encore, élimination supérieure à l'ingestion; le parallélisme des courbes du soufre et de l'azote total est remarquable dans ces quatre cas : si l'on prend, d'une part, le rapport p. 100 de l'élimination à l'ingestion azotée, d'autre part, le même rapport pour l'élimination et l'ingestion sulfurées, on obtient, chez le malade n° III du tableau, par exemple, les deux séries presque absolument parallèles suivantes :

TABLEAU XXI

Anesthésie exploratrice n° III. — Régime lacté.

Rapport p. 100 *du soufre éliminé au soufre ingéré.*

	AVANT $CHCl^3$	APRÈS $CHCl^3$			
	1er jour.	1er jour.	2e jour.	3e jour.	4e jour.
Azote éliminé p. 100 d'azote ingéré.	84	179	177	188	88
Soufre éliminé p. 100 de soufre ingéré.	93	188	155	204	92

La constance du rapport $\frac{Az}{S}$ chez le même individu, et même pour l'ensemble des sujets, est d'ailleurs des plus remarquables.

Les valeurs extrêmes ont été ici 12 et 15, 1 pour les quatre expériences, et les variations notablement moindres que chez les opérés.

La proportionnalité entre l'élimination du soufre et de l'azote en ressort assez clairement.

La composition du soufre complètement oxydé demeure-t-elle constante après l'anesthésie, et le rapport du soufre engagé dans les sulfo-conjugués au soufre total reste-t-il invariable? L'expérience nous a montré que les divers sujets se comportaient assez différemment.

Voici les chiffres trouvés chez les opérés dont il a été question :

TABLEAU XXII

Opérés.— Soufre total et sulfo-conjugués en 24 heures.

JOURS		I URINES 5-9.		II URINES 52-56.		III URINES 120-124.		IV URINES 125-129.	
		SO^4H^2 total.	SO^4H^2 des sulfoc.	SO^4H^2 total.	SO^4H^2 des sulfoc.	SO^4H^2 total.	SO^4H^2 des sulfoc.	SO^4H^2 total.	SO^4H^2 des sulfoc.
		gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Avant $CHCl^3$.	1er jour. .	1,91	0,118	»	»	2,01	0,172	1,911	1,186
	2e jour. .	2,121	0,133	2,905	0,173	2,110	0,186	1,990	0,201
Après $CHCl^3$.	1er jour. .	2,908	0,426	2,510	0,177	2,441	0,337	2	0,286
	2e jour. .	3,070	0,409	2,611	0,325	2,111	0,359	5,710	0,319
	3e jour. .	2,702	0,355	5,70	0,352	1,996	0,216	2,821	0,386

Si l'on prend les rapports des sulfo-conjugués au soufre total, on obtient le tableau suivant :

TABLEAU XXIII

Opérés.—Rapport des sulfo-conjugués à l'acide sulfurique total.

NUMÉROS d'ordre.	NUMÉROS des urines.	AVANT $CHCl^3$		APRÈS $CHCl^3$		
		1er jour.	2e jour.	1er jour.	2e jour.	3e jour.
I	5-9	1/16	1/15	1/6,8	1/7	1/7
II	52-56	»	1/16	1/14	1/8	1/16
III	120-124	1/11	1/16	1/7	1/5	1/9
IV	125-129	1/10	1/10	1/7	1/17	1/7

En considérant la période qui a précédé l'anesthésie chez de tels sujets, on constate que la valeur du rapport y est

quelquefois inférieure à la normale (1/10), mais surtout à ce qu'elle devient après l'intervention.

Dans les expériences I et III, le soufre conjugué, le soufre total et le rapport de l'un à l'autre dessinent des courbes sensiblement parallèles; les sulfo-conjugués augmentent constamment en valeur absolue et relative. Une brusque chute du rapport se produit au contraire dans les expériences II et IV, lorsque l'excrétion sulfurée totale atteint son maximum. Il semblerait donc qu'il y ait eu, dans ces conditions, une limite supérieure que ne pouvait dépasser le taux d'élimination de ces corps.

Le fait n'est pas inadmissible, si l'on songe à l'origine des sulfo-conjugués. Il faut, en effet, pour qu'il puisse s'en produire en grande proportion, que les fermentations albuminoïdes de l'intestin grêle atteignent une intensité notable et donnent naissance à des quantités suffisantes de corps aromatiques qui se conjugueront ultérieurement avec l'acide sulfurique : ces processus fermentescibles doivent évidemment être limités à une certaine valeur, qui n'est pas nécessairement liée à l'intensité avec laquelle se fait, d'autre part, la désassimilation générale des albuminoïdes et la mise en liberté du soufre. De ce fait seul, la dissociation des deux courbes peut donc se produire à un moment donné. En outre, en admettant même que la production des éléments nécessaires à la conjugaison croissent toujours parallèlement à la quantité de soufre mise en liberté, il ne paraît pas impossible que le foie, dont Baumann et Kochs ont bien montré le rôle actif vis-à-vis des corps aromatiques issus de l'intestin, vît, au moment où le summum des altérations paraît atteint, son pouvoir de transformation passagèrement amoindri, et laissât se répandre comme tels dans la circulation les poisons qu'il modifiait auparavant. Malgré la persistance de l'action hépatique sur les produits ammoniacaux, action constatée tout à l'heure, certains faits que nous examinerons tendent à faire admettre la possibilité de cette explication.

Voici, d'autre part, les mêmes données concernant les quatre chloroformisations exploratrices :

TABLEAU XXIV

Anesthésies exploratrices. — Soufre total et sulfo-conjugués (en SO^4H^2 et pour 24 heures).

JOURS	I URINES 72-76.		II URINES 11-15.		III URINES 20-28.		IV URINES 21-25.	
	SO^4H^2 total.	SO^4H^2 des sulfoc.	SO^4H^2 total.	SO^4H^2 des sulfoc.	SO^4H^2 total.	SO^4H^2 des sulfoc.	SO^4H^2 total.	SO^4H^2 des sulfoc.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Avant $CHCl^3$. . .	2,310	0,192	2,067	0,164	1,775	0,183	2,080	0,132
Après $CHCl^3$. 1er jour. .	2,586	0,170	2,205	0,171	1,696	0,092	2,234	0,116
2e jour. .	2,671	0,153	3,996	0,156	3,102	0,097	4,519	0,114
3e jour. .	1,980	0,182	3,986	0,145	3,513	0,111	5,092	0,094
4e jour. .	»	»	2,648	0,192	2,011	0,142	2,091	0,124

Si l'on prend le rapport du soufre conjugué au soufre total, on obtient le tableau suivant :

TABLEAU XXV

Anesthésies exploratrices. — Rapport des sulfo-conjugués en SO^4H^2 à l'acide sulfurique total.

NUMÉROS d'ordre.	AVANT $CHCl^3$	APRÈS $CHCl^3$ 1er jour.	2e jour.	3e jour.	4e jour.
I	1/12	1/15	1/23	1/10	»
II	1/12	1/12	1/25	1/27	1/13
III	1/17	1/17	1/31	1/31	1/14
IV	1/15	1/19	1/39	1/26	1/16

Pour les quatre sujets en expérience, l'élimination du soufre conjugué a très généralement décru en valeur absolue et relative après l'anesthésie. La descente de la courbe commence au début de l'expérience pour ne cesser qu'à la fin,

lorsque reparaît le rapport normal de l'excrétion à l'ingestion sulfurée totale. Soufre total et sulfo-conjugués ont affecté une marche inverse dans les quatre cas.

Il semblerait y avoir là une contradiction réelle avec les faits précédemment observés, si deux faits pouvaient être contradictoires. L'action antiseptique des inhalations chloroformiques ne semble guère pouvoir être invoquée. Salkowski, d'ailleurs, administrant à des chiens du chloroforme *par la voie digestive*, n'a pas vu baisser sensiblement le taux des sulfo-conjugués.

L'hypothèse, émise tout à l'heure, d'une transformation incomplète des poisons intestinaux, permettrait cependant de relier des faits aussi opposés en apparence, et les différences observées dans les divers cas correspondraient en somme à divers degrés dans l'altération de la fonction hépatique. Tantôt le foie, peu ou point touché, remplirait normalement son rôle, et le taux des sulfo-conjugués monterait, s'il y avait production croissante de poisons intestinaux. Dans d'autres cas, ou bien leur production resterait limitée à un certain chiffre, ce qui est probable, ou bien le foie plus altéré, deviendrait incapable, à un moment donné, d'en transformer une quantité supérieure. Tantôt, enfin, plus profondément touchée dès le début, la glande hépatique se refuserait presque totalement à l'ouvrage, et la chute serait immédiate. La toxicité de certaines urines d'opérés, qui offraient précisément cette diminution des sulfo-conjugués, concorderait assez bien avec cette hypothèse, sans que l'on puisse songer toutefois à la mettre en totalité sur le compte de ces substances.

Les variations du soufre incomplètement oxydé, dans ses rapports avec le soufre total et le soufre acide, ont été aussi recherchées dans quelques cas[1].

1. Nous avons renoncé à doser séparément, dans ces recherches, le soufre neutre facilement et difficilement oxydable. Les variations de ce rapport dans les circonstances où nous nous trouvions, lorsque l'on parvenait à les saisir, n'ajoutaient rien aux notions générales obtenues en dosant en bloc toute cette portion du soufre éliminé.

Les voici pour quatre sujets :

TABLEAU XXVI

Opérés. — État d'oxydation du soufre éliminé (en SO^4H^2).

JOURS	I URINES 120-124.				II URINES 125-129.			
	S. total.	S. acide.	S. neutre.	S. neutre p. 100 de S. total.	S. total.	S. acide.	S. neutre.	S. neutre p. 100 de S. total.
	gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.	
Avant $CHCl^3$. 1er jour.	2,01	1,933	0,177	8,9	1,911	1,743	0,168	8,8
Avant $CHCl^3$. 2e jour.	2,110	1,890	0,220	10,4	1,990	1,795	0,195	9,8
Après $CHCl^3$. 1er jour.	2,441	1,875	0,566	23,2	2	1,696	0,404	20,8
Après $CHCl^3$. 2e jour.	2,111	1,671	0,440	20,9	5,710	3,432	2,278	39,9
Après $CHCl^3$. 3e jour.	1,996	1,810	0,186	9,4	2,821	2,062	0,759	27
Durée de $CHCl^3$.	12′				55′			

TABLEAU XXVII

Anesthésies exploratrices. — État d'oxydation du soufre éliminé (en SO^4H^2).

JOURS	I URINES 41-45.				II URINES 72-76.			
	S. total.	S. acide.	S. neutre.	S. neutre p. 100 de S. total.	S. total.	S. acide.	S. neutre.	S. neutre p. 100 de S. total.
	gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.	
Avant $CHCl^3$.	2,080	1,854	0,226	10,7	2,310	2,084	0,226	9,8
Après $CHCl^3$. 1er jour.	2,234	1,901	0,333	14,9	2,586	2,103	0,483	18,7
Après $CHCl^3$. 2e jour.	4,519	3,031	1,488	32,8	3,611	2,684	0,927	25,7
Après $CHCl^3$. 3e jour.	5,092	4,497	1,595	32,1	1,980	1,543	0,437	22,1
Après $CHCl^3$. 4e jour.	2,091	1,854	0,237	16,5	»	»	»	»
Durée de $CHCl^3$.	18′				17′			

Les deux groupes de malades ont présenté des modifications identiques : une augmentation très notable du soufre incomplètement oxydé, dont le rapport *normal* au soufre total varie, d'après les travaux de Lépine et Guérin, de Voirin, etc., entre 7 et 17 p. 100 environ. Seize malades, examinés à ce point de vue, ont donné un rapport moyen de 23,3 p. 100 pour le second jour consécutif à l'anesthésie, alors qu'auparavant il ne dépassait pas 12,7 p. 100 en moyenne.

2° Expériences sur le chien. — Chez le chien en inanition, on peut constater en général des phénomènes du même ordre : augmentation du soufre urinaire total, dont le rapport à l'azote urinaire total reste à peu près normal, et oscille entre 12 et 16.

Il n'y a donc de ce fait aucune différence avec l'homme. (Voir au tableau XXVIII, page 474, les chiffres fournis par les chiens.)

Dans l'expérience IV, toutefois, l'élimination sulfurée totale n'a pas nettement suivi l'ascension, d'ailleurs assez faible, de l'élimination azotée.

Les sulfo-conjugués se comportent, d'autre part, comme chez l'homme, de deux manières différentes : tantôt il y a augmentation absolue et relative de leur taux, accompagnée parfois d'une chute brusque du rapport au soufre total, lorsque se dissocient les deux courbes; tantôt on rencontre une diminution absolue et relative du soufre conjugué, et son rapport au soufre total reste toujours notablement au-dessous de la normale.

Voici les chiffres fournis par les mêmes animaux pour les combinaisons de ce groupe :

TABLEAU XXVIII

Chiennes (Inanition) (1). — Anesthésie chloroformique. — Soufre total par kilogramme et 24 heures (en SO^4H^2). — Rapport avec l'élimination azotée.

JOURS		I URINES 161-166.			II URINES 170-175.			III URINES 182-187.			IV URINES 304-309.		
		S. total.	Az. total.	Az./S.	S. total.	Az. total.	Az./S.	S. total.	Az. total.	Az./S.	S. total.	Az. total.	Az./S.
Avant $CHCl^3$.	4ᵉ jour de l'inanit.	0.095	0,441	13,2	0,079	0,417	16	0,105	0,496	14.5	0,150	0.576	11.7
	5ᵉ jour.	0,088	0,445	15,3	0,085	0,414	14,7	0,120	0.470	12	0,14	0,570	12.3
Après $CHCl^3$.	6ᵉ jour	0,125	0,496	12,1	0,104	0,528	15.2	0,15	0.728	14.8	0,141	0.580	12.6
	7ᵉ jour	0,143	0,698	14,8	0,165	0,817	15	0.168	0.631	11,4	0.128	0,610	14.5
	8ᵉ jour	0.122	0,571	14,2	0,131	0.632	14,6	0,116	0,583	15,3	0,131	0,596	13,8
	9ᵉ jour	0,110	0,501	13,9	0,119	0,516	13,7	0,128	0.619	14,7	0,134	0.607	13.7
Mode et durée de l'anesthésie . .		Compresse : 15′			Compresse : 30′			Mélange 10 p. 100 : 20′			Mélange 8 p. 100 : 30′		

(1) Ces animaux avaient de l'eau distillée à leur disposition.

TABLEAU XXIX

Chiennes. — Inanition. — Anesthésie chloroformique. — Soufre total et sulfo-conjugués (en SO^4H^2) par kilogramme et 24 heures.

JOURS		I URINES 161-166.			II URINES 170-175.			III URINES 182-187.			IV URINES 304-309.		
		S. total.	S. conj.	S. conj. / S. tot.	S. total.	S. conj.	S. conj. / S. tot.	S. total.	S. conj.	S. conj. / S. tot.	S. total.	S. conj.	S. conj. / S. tot.
		gr.	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.	
Avant $CHCl^3$.	4ᵉ jour de l'inanition.	0,095	0,0059	1/16	0,079	0,0037	1/21	1,105	0,0065	1/16	0,150	0,010	1/15
	5ᵉ jour	0,088	0,0051	1/17	0,085	0,0043	1/20	0,170	0,0066	1/18	0,140	0,010	1/13
Après $CHCl^3$.	6ᵉ jour	0,125	0,0016	1/27	0,104	0,0037	1/28	0,150	0,0107	1/14	0,141	0,0128	1/11
	7ᵉ jour	0,143	0,0046	1/31	0,165	0,0033	1/50	0,168	0,0049	1/34	0.128	0.0142	1/9
	8ᵉ jour	0,122	0,0048	1/25	0,131	0,0043	1/30	0,116	0,0068	1/17	0.131	0,0119	1/11
	9ᵉ jour	9,110	0,0055	1/20	0,119	0,0062	1/19	0,128	0,0127	1/10	0.134	0,0089	1/15

L'expérience III répond très nettement au premier type; les sulfo-conjugués augmentent en valeur absolue, et leur rapport croît régulièrement, lorsque survient la dissociation qui les ramène au-dessous de leur taux initial.

Dans les expériences I et II, au contraire, marche constamment opposée des deux ordres de composés du soufre; diminution absolue des sulfo-conjugués et de leur rapport au soufre total; les deux courbes sont inverses et symétriques.

L'expérience IV, enfin, est atypique, comme il arrive quelquefois dans les rares cas où les modifications du soufre et de l'azote total sont peu accentuées.

Quant au soufre peu oxydé, son taux monte, comme chez l'homme, d'une manière très sensible après l'anesthésie.

Voici les chiffres fournis par les quatre animaux précédents :

TABLEAU XXX

Chiennes. — Inanition. — État d'oxydation du soufre éliminé (en SO^4H^2, pour 10 kilogrammes et 24 heures).

JOURS		I URINES 161-166.				II URINES 170-175.				III URINES 182-187.				IV URINES 301-309.			
		S. total.	S. acide.	S. neutre.	S. neutre °/° de S. total.	S. total.	S. acide.	S. neutre.	S. neutre °/° de S. total.	S. total.	S. acide.	S. neutre.	S. neutre °/° de S. total.	S. total.	S. acide.	S. neutre.	S. neutre °/° de S. total.
Avant $CHCl^3$.	4e jour de l'inanition . .	0,950	0,846	0,104	10,9	0,791	0,712	0,079	10	1,053	0,897	0,156	15,2	1,501	1,263	0,238	15,9
	5e jour	0,881	0,773	0,108	12,1	0,853	0,738	0,115	13,2	1,201	1,012	0,189	15,8	1,403	0,180	0,223	16
Après $CHCl^3$.	6e jour. . . .	1,251	0,951	0,300	23,9	1,044	0,869	0,175	16,4	1,502	1,155	0,347	23,2	1,410	1,219	0,220	15,5
	7e jour. . . .	1,432	1,083	0,349	24,2	1,651	1,207	0,444	26,8	1,680	1,172	0,508	30,1	1,280	1,103	0,177	13,8
	8e jour. . . .	1,221	0,989	0,232	19	1,310	0,865	0,445	29,7	1,162	0,852	0,310	26,8	1,313	1,112	0,201	15,3
	9e jour. . . .	1,102	0,918	0,184	16,9	1,192	0,980	0,212	18	1,283	1,115	0,168	13	1,343	1,169	0,174	12,9

Dans les trois premiers cas s'est produite une augmentation considérable dans la proportion du soufre neutre. Son maximum d'élimination coïncide avec le maximum de l'excrétion azotée et sulfurée totale; dans les trois cas, sa courbe générale est donc inverse de celle des sulfo-conjugués. L'animal IV n'a pas présenté de réaction très nette, comme d'ailleurs pour les autres éléments. Sur cinq autres dosages de sulfo-conjugués et de soufre peu oxydé, les mêmes phénomènes se sont produits quatre fois. Le cinquième chien, comme le n° IV du tableau XXX, n'a pas semblé réagir, au point de vue chimique, sous l'influence du chloroforme. Les cas où nous avons dosé les composés sulfurés chez le lapin sont trop peu nombreux (4) pour que nous puissions en tirer une conclusion ferme. Le sens des phénomènes semble néanmoins subsister.

Phosphore. — 1° Chez l'homme : Comme le soufre, le phosphore éliminé dans les *excreta* reconnaît plusieurs origines : une grande quantité est introduite par l'alimentation, à l'état de sels alcalins (végétaux), ou de sels terreux (alimentation carnée), ou enfin à l'état de combinaisons organiques (lécithines) ; on doit donc en retrouver de notables quantités dans l'urine. La désassimilation des tissus de l'économie met, d'autre part, en liberté une certaine quantité de ce corps, qui passe ainsi à l'état de combinaison saline pour être définitivement éliminé. Il en résulte que le taux du phosphore quotidiennement excrété est à la fois fonction de l'alimentation et de l'intensité des processus désassimilateurs dont l'organisme est le siège.

L'influence du premier facteur paraît être considérable, d'après de nombreux travaux. Lehmann et Bouchard[1] ont en effet constaté une augmentation de un tiers environ dans le taux de l'acide phosphorique éliminé, lorsque le sujet passait de l'alimentation végétale au régime carné exclusif. Les expériences de Teissier sur lui-même ont nettement montré

1. Cités par Teissier (J.-L.). *Du diabète phosphatique*, 1876, Paris. Baillière, 175 p.

depuis les mêmes faits, et l'influence opposée du régime maigre; il n'a pu constater toutefois un parallélisme *absolu* entre les courbes de l'urée et de l'acide phosphorique.

Du fait seul de ces variations, les résultats trouvés chez l'homme sont évidemment sujets à caution. Si les malades choisis pour nos recherches suivaient à peu près exclusivement le régime peu varié de l'hôpital, des modifications dans la quantité absolue et la proportion des divers groupes d'aliments était néanmoins inévitables; d'autre part, quelques dosages préliminaires nous ont montré l'impossibilité pratique d'établir, dès qu'il entre des légumes dans l'alimentation, une teneur moyenne des divers aliments en sels phosphatiques, comme nous l'avions fait dans les autres cas. Nous manquons donc de tout terme de comparaison.

D'autres facteurs individuels, indépendants de la cause à étudier, peuvent encore modifier (faiblement, il est vrai, dans les conditions des expériences) la marche de l'élimination phosphorée, en admettant même que le régime alimentaire demeurât parfaitement identique : l'activité musculaire possède, en effet, au même point de vue une influence assez nette, et dont il est à peu près impossible de tenir compte[1].

Les conclusions à tirer des résultats constatés chez l'homme sont donc assez discutables.

La valeur du rapport $\frac{Az}{P}$ est elle-même sous la dépendance de l'alimentation; les sujets peuvent recevoir des sels phosphatiques étrangers aux albuminoïdes, qui diminuent sa valeur; nous donnerons néanmoins quelques-uns des chiffres trouvés, choisis parmi ceux auxquels nous pensons pouvoir accorder la plus grande confiance relative, d'après les circonstances où ils ont été recueillis : 1° *Phosphore directement précipitable par les réactifs ordinaires*[2].

1. MAIRET. *Recherches sur l'élimination de l'acide phosphorique chez l'homme sain, l'aliéné, l'épileptique et l'hystérique* (B. B., 1884, 438-461).

2. Dosage par la méthode de LECOMTE chez l'homme, à l'état de pyrophosphate de magnésie chez les animaux.

TABLEAU XXXI

Opérés. — Acide phosphorique directement précipitable (en P^2O^5 en 24 heures).

JOURS	I URINES 5-9.			II URINES 52-56			III URINES 120-124.			IV URINES 125-129.			V URINES 82-86.			VI URINES 77-81		
	P^2O^5	Az. total.	$\frac{Az.}{P.}$	P^2O^5	Az. total.	$\frac{Az.}{P.}$	P^2O^5	Az. total.	$\frac{Az.}{P.}$	P^2O^5	Az. total.	$\frac{Az.}{P.}$	P^2O^5	Az. total.	$\frac{Az.}{P.}$	P^2O^5	Az. total.	$\frac{Az.}{P.}$
Avant $CHCl^3$.	gr.	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.	
1er jour	1,328	9	15,5	2,17	»	»	1,47	9	14	2,115	9,8	10,6	1,65	10,9	15,1	»	»	»
2e jour.	1,50	9,2	14	1,47	11,1	17,2	1,42	9,1	14,6	2,04	10,1	11,3	1,54	10,9	16,2	1,42	8,6	13,7
Après $CHCl^3$.																		
1er jour	1,80	13,5	17,1	1,10	8,82	18,3	2,30	12,3	12,2	1,71	9	12	0,84	4,8	13	1,54	9,1	13.5
2e jour.	1,08	14,8	16,3	1,65	12,1	16,8	1,63	10	14	1.40	21,3	15,3	2.95	17,3	13,4	2.02	12,6	14,3
3e jour.	1,60	10,9	15,6	3,05	21,3	16	1,27	7,1	12,8	1,06	13	12,2	2,43	15,1	14,2	1,40	8	13
Durée de l'anesthésie.	20′			18′			12′			55′			25′			28′		

Il semble inutile de donner d'autres chiffres, qui ne pourraient apporter aucun renseignement de plus sur la marche des phénomènes : d'une manière générale, les variations de l'acide phosphorique chez les opérés paraissent être de même sens que celles de l'azote total; la proportionnalité semble cependant ici moins parfaite que pour le soufre, si l'on se base sur les oscillations nombreuses du rapport $\frac{Az}{P}$; en outre, les valeurs absolues de l'élimination semblent parfois diminuées du fait de l'anesthésie, sans que l'on puisse savoir si l'excrétion est ou non inférieure ou supérieure à l'ingestion.

Il est donc à peu près impossible de démêler la part exacte du chloroforme dans les modifications observées.

Voici, de même, trois cas d'anesthésies exploratrices.

TABLEAU XXXII

Anesthésies exploratrices. — Acide phosphorique directement précipitable (en P^2O^5 et pour 24 heures).

JOURS.	I URINES 11-15			II 72-76		
	P^2O^5	Az. total.	$\frac{Az.}{P.}$	P^2O^5	Az. total.	$\frac{Az.}{P.}$
	gr.	gr.		gr.	gr.	
Avant $CHCl^3$ . .	1,74	10,8	14,2	1,58	9,2	13,3
Après $CHCl^3$ 1er jour.	1,67	12,2	16,7	1,20	10,3	19,6
Après $CHCl^3$ 2e — .	2,33	17,7	17,2	2.41	10,2	17,3
Après $CHCl^3$ 3e — .	1,32	8,3	14,3	2,75	18,3	15,2
Après $CHCl^3$ 4e — .	»	»	»	2,0	12,2	14
Durée de $CHCl^3$.	»	33′	»	»	17′	»

TABLEAU XXXII *bis*

Anesthésie exploratrice. — Acide phosphorique directement précipitable (en P^2O^5 et pour 24 heures).

JOURS.	III URINES 20-28			
	P^2O^5		Azoto élim. 0/0.	P^2O^5 élim. 0/0.
	Ingéré.	Eliminé.		
Avant $CHCl^3$.	gr. 0,98	gr. 1,02	84	104
Après $CHCl^3$ 1er jour . . .	0,51	0,94	179	184
2e — . . .	0,90	1,40	177	155
3e — . . .	0,96	1,75	186	182
4e — . . .	1,26	1,43	86	163
Durée de l'anesthésie.	»	14′	»	»

Les expériences I et II sont évidemment passibles des mêmes objections ; l'ascension brute du taux de l'acide phosphorique est cependant des plus nettes, mais les oscillations du rapport $\frac{Az}{P}$ peuvent provenir d'un apport moindre de phosphore non albuminoïde, et n'avoir aucun lien avec l'anesthésie.

Dans l'expérience III, au contraire, on a pu connaître assez exactement l'ingestion phosphorée de la malade, soumise au régime lacté. Malheureusement, elle additionnait son lait d'une petite quantité d'eau alcaline, sensiblement constante, il est vrai ; mais l'influence qu'exercent les alcalins sur l'élimination des phosphates est aujourd'hui bien connue.

Il résulte cependant de l'examen des rapports centésimaux de l'élimination à l'ingestion que le chloroforme paraît pouvoir produire à lui seul une surélimination phosphorée, dont la courbe accompagne d'assez près celle de la débâcle de l'azote.

TABLEAU XXXIII

Chiennes. — Inanition [1]. — Anesthésie chloroformique. — Acide phosphorique directement précipitable (en P^2O^5 et par kgr-24 heures).

JOURS.	I Urine 161-166.			II 170-175.			III 182-187.			IV 304-309.			V 196-199 *bis*.		
	P^2O^5.	Az total.	Az./P.	P^2O^5	Az total.	Az./P.	P^2O^5	Az total.	Az./P.	P^2O^5	Az total.	Az./P.	P^2O^5	Az total.	Az./P.
	gr. (2)	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.		gr.	gr.	
Avant CHCl³ — 4° jour de l'inanition. . . .	0,0696	0,441	14,5	0,0622	0,417	15,3	0,0952	0,496	11,9	0,0893	0,576	14,7	0,0852	0,510	13,7
Avant CHCl³ — 5° jour	0,0691	0,445	14,7	0,0602	0,414	15,7	0,0874	0,470	12,3	0,0914	0,570	14,3	0,0902	0,528	13,4
Après CHCl³ — 6° jour	0,0751	0,496	15,1	0,0810	0,528	14,9	0,1321	0,728	12,6	6,0890	0,580	14,9	0,1078	0,665	14,1
Après CHCl³ — 7° jour	0,1071	0,698	14,9	0,1238	0,817	15,1	0,1119	0,631	12,9	0,0982	0,610	14,2	0,1033	0,619	13,7
Après CHCl³ — 8° jour	0,0920	0,571	14,2	0,0949	0,632	15,2	0,1092	0,583	12,2	0,0891	0,596	15,3	0,1012	0,620	14
Après CHCl³ — 8° jour	0,0785	0,501	14,6	0,0796	0,516	14,8	0,1151	0,619	12,3	0,0918	0,607	15,1	»	»	»
Durée et mode d'anesthésie.	Compresse 15'.			Compresse 30'.			Mél. 10 p. 100 : 20'.			Mél. 8 p. 100 : 30'.			Mél. 8 p. 100 : 20'.		

1. Les animaux avaient de l'eau distillée à leur disposition. 2. Les valeurs comportent 4 décimales parce qu'elles sont rapportées à 181 gr.

Nous avons d'ailleurs essayé d'instituer une série d'expériences de contrôle chez les animaux, où nous pouvions nous débarrasser du facteur alimentation.

2° Expériences sur le chien. — Elles ont été exécutées dans les mêmes conditions que pour l'azote et le soufre, et nous donnons, page 485, les résultats fournis par les animaux mêmes qui ont déjà figuré dans les tableaux relatifs à ces substances.

Les résultats sont ici beaucoup plus nets que chez l'homme, et l'excrétion phosphorée présente avec l'élimination de l'azote un parallélisme presque toujours assez rigoureux; ce rapport $\frac{Az}{P}$ est ici, en effet, d'une constance remarquable dans l'ensemble des expériences, puisque l'étendue de ses variations est toujours restée comprise entre 11,9 et 15,3 comme limites extrêmes, la valeur 11,9 ne s'étant rencontrée accidentellement qu'une seule fois. C'est d'ailleurs chez le même animal qu'il est intéressant de suivre ses fluctuations : elles sont toujours restées minimes. Mais il est impossible de calculer en valeur absolue les modifications introduites par le chloroforme ; ici, comme pour les autres substances, il faut compter avec l'évolution normale des excrétions sous l'influence d'un jeûne prolongé, et les seules bases de comparaisons possibles seraient les chiffres fournis par des animaux témoins ; nous n'avons pu en disposer en général.

Voici toutefois une expérience où cette condition a pu être réalisée :

TABLEAU XXXIV

Urines nos 188-194. — Chienne. — Inanition. — 22 kil. au début de l'expérience. — Anesthésie chloroformique par mélange titré à 8 p. 100. — Durée : 60 minutes.

Acide phosphorique par kilogramme - 24 heures.

JOURS de L'INANITION		P^2O^5 directement précipitable.	P^2O^5 précipitable après calcination [1].	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.	Az. TOTAL par kilogr. en 24 heures.	$\frac{Az.}{P.}$
		gr.	gr.			
Avant $CHCl^3$.	3.	0,0625	0,00057	0,90	0,397	14,5
	4.	0,0654	traces.	»	0,410	14,3
	5.	0,0650	0,00052	0,79	0,418	14,7
Après $CHCl^3$.	6.	0,1041	0,00401	3,7	0,633	13,9
	7.	0,1319	0,00318	2,3	0,819	14,2
	8.	0,0893	0,00087	0,96	0,578	14,8
	9.	0,0677	0,00053	0,77	0,430	14,5
Témoin : Chienne. 17 kil. au début. Inanition.						
	3.	0,060	0,0004	0,66	0,401	15,3
	4.	0,0603	traces.	»	0,409	15,5
	5.	0,0634	traces.	»	0,422	15,2
	6.	0,0659	0,00051	0,76	0,430	14,9
	7.	0,0652	traces.	»	0,437	15,3
	8.	0,0645	0,00638	0,57	0,443	15,7
	9.	0,0685	0,00056	0,80	0,482	14,1

1. Nous reviendrons dans un instant sur la nature de cette portion de P^2O^5.

Malgré la différence considérable dans les chiffres bruts d'acide phosphorique éliminé par les deux animaux (2/1 au 6e jour), le rapport du phosphore à l'azote n'a pas plus varié chez l'un que chez l'autre ; il y a donc bien eu, dans ce cas, proportionnalité presque rigoureuse entre l'excrétion de ces deux substances.

3° Expériences sur le lapin. — Des résultats tout à fait analogues ont été obtenus chez le lapin. Voici, par exemple,

les chiffres trouvés sur l'une des séries d'animaux chez qui nous avons déjà suivi la marche de l'azote.

TABLEAU XXXV

Lapins. — Inanition. — Acide phosphorique directement précipitable (en P^2O^5 et par kilogramme-24 heures).

4 ANIMAUX EN EXPÉRIENCE (urines n°s 200-204).					4 ANIMAUX TÉMOINS (urines n°s 203-209.)			
Jours de l'inanition.	Azote total.	P^2O^5.	$\frac{Az.}{P.}$	OBSERVATIONS	Jours de l'inanition.	Azote total.	P^2O^5.	$\frac{Az.}{P.}$
Avant $CHCl^3$. 6	0,721	0,100	16,4	20 gr. $CHCl^3$ en 30 min.	6.	0,690	0,103	15,1
7	0,690	0,097	16,2		7.	0,670	0,100	14,9
Après $CHCl^3$. 8	0,09	0,281	16,9		8.	0,596	0,090	15
9	2,321	0,329	16,1		9.	0,570	0,084	15,2
10	0,832	0,120	15,9		10.	0,502	0,075	14,8

Ici encore, le parallélisme est complet.

Cette ascension générale du taux des phosphates de l'urine concorde du reste assez bien avec les constatations faites chez les sujets soumis au régime carné. L'animal consomme ici sa propre substance, et le résultat final est en quelque sorte le même. Peut-être cependant y a-t-il lieu de réserver une part à une action générale de l'anesthésique, produisant la surélimination du phosphore par un mécanisme des plus obscurs, comme le font parfois certains états morbides. La question semble difficile à résoudre par l'expérience.

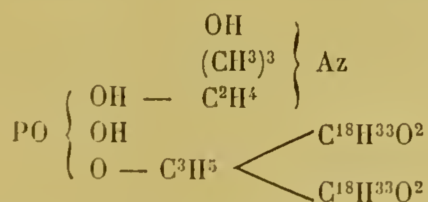
Quel est, d'autre part, le genre de tissus dont la destruction produit la surélimination phosphatée? Nombre d'auteurs ont pensé que la nature des combinaisons où se trouve engagé l'acide phosphorique urinaire pouvait donner à ce sujet des renseignements précis : la désintégration de la substance nerveuse produirait une augmentation des phosphates terreux; celle du reste des tissus, l'ascension des phosphates alcalins. L'inexactitude des méthodes actuelles de dosage ne permet

pas de vérifier cette hypothèse incessante; il est impossible, dans l'état actuel de la chimie, de savoir d'une manière précise s'il y a réellement, dans certains cas, « *inversion de la formule des phosphates* », et l'on doit s'en tenir aux probabilités que peut fournir l'étude des bases alcalines ou terreuses éliminées par l'organisme sous l'influence de l'anesthésie.

Phosphore précipitable après calcination. — On a signalé depuis longtemps[1] dans l'urine la présence d'une certaine quantité de phosphore en combinaison autre que l'acide phosphorique : il n'est pas, en effet, précipitable par les réactifs ordinaires de ce corps, et nécessite une calcination préalable pour le devenir : il s'agit sans doute, en un mot, de phosphore en combinaison organique.

Sotnitschewsky[2] paraît avoir émis le premier l'opinion ferme qu'il s'agissait là d'acide glycéro-phosphorique, et cherché à établir les relations de ce corps avec la destruction des lécithines dans l'organisme. Il constate sa présence dans l'urine normale, et ne pense pas qu'il puisse se produire aux dépens des graisses phosphorées au cours des manipulations chimiques : leur présence possible dans l'urine est d'ailleurs des plus contestables (Hoppe-Seyler). Mais l'école de Lyon[3], surtout, paraît avoir montré le sens qu'il convient d'attacher à l'élimination du phosphore en combinaison organique :

Si l'on se rappelle la constitution complexe des lécithines, sorte d'éthers salins dont A. Gautier représente ainsi une formule type :



1. Ronalds *Philosophical Transactions*, 1846, 463).

2. Sotnitschewsky. *Glycerinphosphorsäure im normalen menschlichen Harn* (Z. p. C. IV, 1880, 214).

3. Lépine (R.) et Eymmonet. *Sur la détermination quantitative de l'acide glycéro-phosphorique dans l'urine à l'état physiologique et dans diverses conditions anormales, notamment dans le foie gras* (B. B., 1882, 622.)

on conçoit qu'elles puissent se dédoubler par hydratation en acide gras divers, suivant le type auquel appartient la lécithine considérée, et acide glycéro-phosphorique. Il est à peu près évident qu'elles empruntent leur phosphore aux nucléines; d'autre part, bien qu'elles existent en faible quantité dans les divers tissus, la substance nerveuse en renferme toujours de beaucoup la plus grande proportion (11 p. 100, d'après Beaunis, dans la substance blanche cérébrale, alors que la teneur du sang est inférieure à 1 p. 100.) L'acide glycéro-phosphorique, résultat de la désagrégation de ces corps, apparaît donc comme un témoin indirect des processus destructeurs dont la substance nerveuse est le siège et semble théoriquement pouvoir en mesurer l'intensité. Diverses affections du système nerveux produisent, en effet, une ascension remarquable du taux de ce corps dans l'urine; il était donc intéressant d'étudier à ce point de vue l'influence d'un poison ayant, comme le chloroforme, une action aussi élective sur le centre nerveux[1].

Nous l'avons essayé quelquefois chez l'homme et chez le chien, sans avoir pu toutefois exécuter cette recherche chez tous les sujets dont nous avons suivi jusqu'ici l'histoire, vu la grande quantité d'urine nécessaire pour l'analyse. Nous nous sommes d'ailleurs borné, comme il a été dit, à doser après calcination, à l'état de pyrophosphate de magnésie, le phosphore resté dans le liquide après traitement par le réactif ordinaire. La nature exacte du produit ainsi dosé sera discutée tout à l'heure.

Voici quelques chiffres relatifs à des opérés[2].

1. Gautier (*Leçons de chimie biologique normale et pathologique*, Paris, 1897) cite Zuelzer comme ayant fait en 1884 la même recherche. Nous n'avons pu trouver son mémoire dont nous n'avons connu l'existence qu'au cours de l'impression de ce travail. Les résultats seraient d'ailleurs identiques aux nôtres.

2. Dosage par le réactif molybdique. Cf. Termier, *op. cit.*, p. 130.

TABLEAU XXXVI

Opérés. Acide phosphorique précipitable après calcination (en P^2O^5 et pour 24 heures).

Rapport p. 100 à l'acide phosphorique total.

JOURS	I 5-9			II 16-20			III 82-86			IV 90-91			V 102-106			VI 125-129		
	P^2O^5 ordinaire.	P^2O^5 latent.	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.	P^2O^5 ordinaire.	P^2O^5 latent.	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.	P^2O^5 ordinaire.	P^2O^5 latent.	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.	P^2O^5 ordinaire.	P^2O^5 latent.	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.	P^2O^5 ordinaire.	P^2O^5 latent.	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.	P^2O^5 ordinaire.	P^2O^5 latent.	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.
	gr.	gr.	p. 100	gr.	gr.	p. 100	gr.	gr.	p. 100	gr.	gr.	p. 100	gr	gr.	p. 100	gr.	gr.	p. 100
Avant $CHCl^3$. 1er jour.	1,328	0,012	0,89	1,916	0,021	1,03	1,65	0,012	0,72	2,018	0,017	0,83	1,918	0,016	0,82	2,115	0,018	0,84
Avant $CHCl^3$. 2e jour.	1,50	0,013	0,99	1,82	0,014	0,76	1,54	0,012	0,77	2,18	0,018	0,81	1,72	0,013	0,74	2,04	0,017	0,82
Après $CHCl^3$. 1er jour.	1,80	0,056	3,07	2,07	0,079	3,67	0,84	0,012	1,40	2,34	0,048	2,01	2,42	0,051	2,06	1,71	0,029	1,65
Après $CHCl^3$. 2e jour.	2,68	0,019	0,90	3,21	0,026	0,80	2,95	0,020	0,67	2,82	0,021	0,73	3,17	0,027	0,84	1,40	0,009	0,64
Après $CHCl^3$. 3e jour.	1,60	0,016	100	2,91	0,020	0,68	2,43	0,018	0,73	2,09	0,019	0,94	2,26	0,021	0,92	1,06	0,009	0,84
Durée de $CHCl^3$..	20′			38′			25′			27′			42′			55′		

A l'état normal, la teneur de l'urine en acide phosphorique non précipitable directement (latent) était en général, dans les cas rapportés, inférieure à 1 p. 100 de l'acide phosphorique total[1]. Elle atteint 3,6 p. 100 après l'anesthésie n° II, et devient toujours égale à 1,5 p. 100 dans les autres cas. En outre, il s'agit là d'une action immédiate et passagère de l'agent toxique; le deuxième jour après l'anesthésie, tous les sujets ont repris le taux normal; quelques-uns même sont retombés à un chiffre inférieur.

19 malades ont été examinés à ce point de vue, et peuvent être ainsi répartis :

AVANT $CHCl^3$

Urines ne contenant pas de phosphore latent		3
Urines contenant du phosphore total	moins de 1 p. 100 de l'acide phosphorique, total	12
	de 1 à 1,5 p. 100	4

APRÈS $CHCl^3$

Urines ne contenant pas de phosphore latent		1
		(En contenait auparavant.)
Urines contenant du phosphore latent	moins de 1 p. 100	2
	de 1 à 1,5	5
	de 1,5 à 2	5
	de 2 à 2,5	2
	de 2,5 à 3	2
	au-dessus de 3 p. 100	2

19 malades ont vu cette surélimination du phosphore latent disparaître au bout d'un jour, 1 après deux jours, 2 au bout de trois jours; le dernier n'a pu être suivi après le premier jour.

La résorption ne semble guère pouvoir être invoquée ici. Deux chloroformisations exploratrices ont d'ailleurs donné les mêmes résultats :

1. Ce calcul n'est pas absolument légitime, les phosphates et le phosphore latent ayant été dosés par des méthodes différentes. Nous croyons cependant pouvoir l'établir, l'erreur que comporte la méthode de Lecomte étant en réalité très faible et surtout sensiblement constante dans les limites assez étroites où l'on opère, et les variations constatées assez significatives.

TABLEAU XXXVII

Anesthésie exploratrice. — Acide phosphorique précipitable après calcination (en P^2O^5 et pour 24 heures).

Rapport p. 100 à l'acide phosphorique total.

JOURS.	I 72-76			II 11-15		
	P^2O^5 ordinaire.	P^2O^5 latent.	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.	P^2O^5 orninaire.	P^2O^5 latent	P^2O^5 latent p. 100 de P^2O^5 total.
	gr.	gr.	p. 100	gr.	gr.	p. 100
Avant $CHCl^3$.. .	1,74	0,13	0,074.	1,58	0,016	1
Après $CHCl^3$. 1er jour.	1,67	0,028	1,6	1,20	0,031	2,5
2e —	2,33	0,014	0,59	2,41	?	2
3e —	1.32	0,010	0,75	2,75	0,017	0,58
4e —	»	»	»	2	0,019	0,94
Durée de $CHCl^3$.	»	171	»	»	331	»

TABLEAU XXXVIII

Chiennes. — Inanition. — Anesthésie chloroformique. — Acide phosphorique précipitable après calcination.

Rapport p. 100 à l'acide phosphorique total.

NUMÉROS d'ordre.	NUMÉROS des urines.	AVANT $CHCl^3$.		APRÈS $CHCl^3$.			
		4e jour d'inanition.	5e jour.	6e jour.	7e jour.	8e jour.	9e jour.
		p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100	p. 100
I.. .	159-166	0,79	0,82	1,96	0,72	0,83	0,86
II . .	196-199 *bis*	0,68	?	2.07	1,11	0,66	?
III. .	312-317	1,03	0,97	3,2	1	1,02	0,98
IV. .	310-323	0,92	1,02	2,09	0,87	0,91	0,79

Les phénomènes sont absolument du même ordre que chez l'homme, qualitativement et quantitativement, et n'ont pas persisté au delà d'un jour; le maximum précède souvent celui de l'azote total.

La surélimination de phosphore latent sous l'influence des inhalations chloroformiques semble donc être un fait d'ordre assez général.

Quelle signification convient-il de lui attribuer? S'il s'agit réellement d'acide glycéro-phosphorique, il est très probable qu'il dérive indirectement d'une désintégration de la substance des centres encéphaliques, sur qui le chloroforme possède une action si spéciale. Leur richesse en produits phosphorés rend cette hypothèse fort vraisemblable. Il convient peut-être cependant de faire la même réserve que pour l'acide phosphorique directement précipitable. Il n'est pas impossible que, par un mécanisme absolument inconnu, l'excitation ou la modification — de quelque nature qu'elle soit — subie par la cellule nerveuse, ne provoque passagèrement une élimination anormale de phosphore organique aux dépens des divers tissus. Les deux causes peuvent s'ajouter pour produire le même effet.

Nous ferons observer, en outre, que le procédé analytique employé ne caractérise nullement l'acide glycéro-phosphorique, mais prouve simplement que la précipitation initiale avait été incomplète. Comme le remarque très justement Thorion, il s'agit en somme de deux dosages : l'un effectué en présence de matières organiques, l'autre après leur disparition. Or, les exemples sont nombreux qui montrent combien les conditions de précipitation d'un corps peuvent se modifier grâce à elles. On voit même certaines substances échapper presque entièrement à leurs réactifs habituels. Il n'est donc pas absolument prouvé que la totalité de l'acide phosphorique que nous obtenions lors du second dosage existât dans l'urine à l'état de composé organique — à plus forte raison à l'état d'acide phospho-glycérique, dont jamais la glycérine n'a été caractérisée.

Mme Eliachef a, d'autre part, trouvé dans la partie non dialysable de l'urine une quantité notable de produits phosphorés. Si la même objection subsiste en partie, il y a là

toutefois un argument sérieux en faveur de l'hypothèse d'une combinaison organique.

Les composés sulfurés se comportent d'ailleurs d'une manière analogue, et les mêmes réserves pourraient leur être appliquées. Si l'existence dans l'urine de combinaisons organiques du soufre est constante, il n'est pas démontré qu'on ne les dose quelquefois par excès pour la même raison.

L'augmentation considérable du taux des matières organiques dans les urines chloroformiques oblige à faire cette réserve : le phosphore organique a sans doute réellement augmenté, mais l'on ne peut être sûr des valeurs absolues fournies par l'analyse.

Chaux et magnésie. — L'élimination des bases terreuses se fait à la fois par les urines et les fèces[1]. La voie intestinale livrerait même passage à une quantité de ces corps très supérieure à celle qui est excrétée par le rein. Rudel[2] n'a vu reparaître dans l'urine que 13 p. 100 de la quantité des sels calcaires injectés sous la peau. L'étude exacte de l'intensité que prend la désassimilation des bases terreuses, dans certaines circonstances, est donc à peu près impossible : les fèces contiennent, en effet, outre la chaux et la magnésie désassimilées, une grande quantité de terres provenant des aliments inutilisés par l'organisme. Les renseignements fournis par l'examen des urines demeureront donc forcément incomplets et même erronés, si l'on en juge par les résultats contradictoires obtenus par les divers auteurs dans des maladies en apparence identiques (rachitisme, ostéomalacie, etc.).

Nous indiquerons toutefois le sens des modifications constatées dans l'élimination de ces corps par la voie rénale, dont la signification précise demeurera toutefois fort incertaine.

Voici quelques chiffres relevés chez l'homme[3] :

1. Rey. *Ueber die Ausscheidung und Resorption des Kalkes* (*A. P. P.*, XXXV, 1895, 295-305).

2. Rudel. *Ueber die Resorption und Ausscheidung des Kalkes* (*A. P. P.*, XXXIII, 1894, 79-90).

3. Dosage pondéral à l'état d'oxalate calcique et pyrophosphate magnésien.

TABLEAU XXXIX

Opérés. — Bases terreuses éliminées par le rein en 24 heures.

JOURS.	5-9				II 52-56				III 125-129				IV 82-86				V 77-81			
	CaO	MgO	$\frac{CaO}{MgO}$	P^2O^5	CaO	MgO	$\frac{CaO}{MgO}$	P^2O^5	CaO	MgO	$\frac{CaO}{MgO}$	P^2O^5	CaO	MgO	$\frac{CaO}{MgO}$	P^2O^5	CaO	MgO	$\frac{CaO}{MgO}$	P^2O^5
	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.		gr.	gr.	gr.		gr.
Avant $CHCl^3$ 1[er] jour.	0,102	0,096	1,06	1,328	0,201	0,179	1,12	2,17	0,133	0,096	1,38	2,115	0,243	0,192	1,26	1,65	»	»	»	»
Avant $CHCl^3$ 2[e] jour.	0,107	0,099	1,08	1,50	0,198	0,176	1,12	1,47	0,127	0,092	1,38	2,04	0,230	0,195	1,17	1,54	0,141	0,112	1,27	1,42
Après $CHCl^3$ 1[er] jour.	0,136	0,107	1,27	1,80	0,231	0,172	1,37	1,10	0,216	0,129	1,67	1,71	0,289	0,201	1,43	0,84	0,162	0,114	1,31	1,54
Après $CHCl^3$ 2[e] jour.	0,105	0,092	1,14	2,08	0,167	0,143	1,16	1,65	0,145	0,116	4,33	1,40	0,223	0,212	1,05	2,95	0,150	0,116	1,29	2,02
Après $CHCl^3$ 3[e] jour.	0,203	0,094	1,09	1,60	0,179	0,145	1,23	3,05	0,150	0,122	1,22	1,06	0,119	0,172	1,27	2,43	0,146	0,115	1,26	1,40
Durée de $CHCl^3$.	20′				18′				55′				25′				28′			

Quelle que puisse être leur signification exacte, les modifications survenues dans le taux d'élimination des bases terreuses sont extrêmement nettes; il a toujours été constaté une augmentation absolue de la chaux et de la magnésie urinaires. Des sujets qui éliminaient relativement fort peu de sels calciques avant l'opération virent leur excrétion augmenter de 1/4 et au-delà (127 à 216 milligrammes); la magnésie suit la marche ascendante de la chaux, mais d'une façon beaucoup moins accusée, comme le montrent les variations du rapport $\frac{CaO}{MgO}$. Il est devenu, dans les cinq cas, supérieur à sa valeur primitive; l'élimination calcaire a donc crû notablement plus vite que l'élimination magnésienne. De plus, il est à remarquer que, comme pour le phosphore organique, les modifications constatées ne persistent pas au delà des premières vingt-quatre heures qui suivent l'anesthésie.

Il n'y a pas concordance, en général, entre l'élimination maxima de l'acide phosphorique et celle des terres.

Bien que nous ne sachions pas exactement à quel état s'élimine la totalité des bases terreuses retrouvées, les phosphates doivent en constituer la majeure partie, et il est très vraisemblable, lorsque le taux de l'acide phosphorique reste stationnaire ou diminue en valeur absolue (II, III, IV) alors qu'augmente le taux des terres, que la répartition du phosphore entre elles et les alcalis doit être sensiblement modifiée. Le second jour, au contraire, où la décharge phosphorée maxima coïncide avec leur régression, le chiffre de leurs sels phosphatiques doit redevenir inférieur à celui des phosphates alcalins.

L'alimentation, d'autre part, ne semble guère pouvoir produire les variations constatées : elle a toujours été sensiblement moindre après l'anesthésie, et le taux absolu des terres introduites de ce fait dans l'organisme a du être notablement moindre.

Les mêmes phénomènes subsistent d'ailleurs chez l'animal

en inanition, et trois dosages effectués chez le chien ont fourni des résultats analogues; le rapport $\frac{CaO}{MgO}$ a toujours augmenté de valeur; l'ascension brute de la chaux n'a cependant jamais dépassé 1/5 de la valeur trouvée le jour qui précédait l'anesthésie.

Divers faits semblent rattacher la surélimination des terres à l'action spéciale de l'anesthésie sur les centres nerveux; elle coexiste, d'abord, avec une surproduction marquée de phosphore en combinaison organique, commence et finit avec elle. De plus, diverses affections mentales ou nerveuses, le travail intellectuel (Thorion) élèvent très sensiblement le taux de ces éléments dans l'urine. Quant au mécanisme par lequel agissent l'activité ou la diminution de la cellule nerveuse sur l'excrétion des terres, il est fort difficile de le préciser. Diverses analyses de substance cérébrale, citées par Beaunis, lui attribuent une teneur maximum en sels calciques de 0,0308 p. 1000. Or, le cas nº III nous laisse constater d'un jour à l'autre une différence de 0gr,089 pour la chaux, c'est-à-dire près de trois fois supérieure au contenu total des centres encéphaliques. Il est donc infiniment peu probable que la chaux retrouvée provienne en totalité de la désassimilation immédiate de la substance nerveuse, et il faudrait invoquer une action indirecte des centres sur la nutrition générale, provoquant une élimination calcique surabondante, comme ils agissent peut-être d'une manière analogue sur l'élimination phosphatique[1].

Pour la magnésie, les variations constatées sont de moindre amplitude, et la teneur du cerveau en sels magnésiens

1. La surélimination de sels calciques constatée par Hoppe-Seyler sur des individus couchés [*Ueber die Ausscheidung der Kalksalze im Urin. mit besonderer Berücksichtigung ihrer Beziehungen zu Ruhe und Bewegung. Z. p. C.* XV, 1891, 161-178] ne paraît pas devoir jouer un grand rôle dans les phénomènes constatés ici, puisque la modification brusque se produit aussi bien chez les sujets alités depuis plusieurs jours que chez les autres, et subsiste encore chez les animaux.

est notablement plus considérable, d'après les mêmes analyses (0,1194 p. 1000). Il n'y a donc pas ici impossibilité matérielle à voir la terre provenir d'une désassimilation plus intense de la substance cérébrale, sans que toutefois il soit possible de rien préciser à cet égard.

Nous nous bornons à constater le fait et la coïncidence curieuse qu'il offre avec les remarques faites dans nombre d'états où l'activité normale de la cellule nerveuse se trouve modifiée de diverses matières.

Acidité. — L'acidité de l'urine a été mesurée dans quelques cas sur un échantillon moyen de l'émission de vingt-quatre heures. Nous rappellerons qu'elle est exclusivement fonction du nombre d'atomes d'hydrogène remplaçable par un métal que renferme le liquide [1].

Voici quelques chiffres recueillis chez les opérés :

TABLEAU XL

Opérés. — Acidité totale urinaire en potasse et pour 24 heures.

JOURS.		URINES N° 5-9		II 16-20		III 82-86		IV 90-94		V 102-106	
		P^2O^5.	Potasse.	P^2O^5.	Potasse.	P^2O^5.	Potasse.	P^2O^5.	Potasse.	P^2O^5.	Potasse.
		gr	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Avant CHCl	1er j.	1,32	3,49	1,91	4,42	1,65	3,81	2,018	4,06	1,92	4,32
	2e j.	1,50	3,81	1,82	4,28	1,54	3,80	2,18	4,85	1,72	4,01
Après $CHCl^3$	1er j.	1,80	4	2,07	5,06	0,84	3	2,34	5,48	2,42	5,50
	2e j.	2,08	4,79	3,21	6,77	2,95	6,25	2,82	6,13	3,17	6,65
	3e j.	1,60	3,92	2,01	6	2,43	5,25	2,09	4,6	2,26	5,02

1. Cf. MALY (R.) et POSEL (A.). *Ueber die Aenderung (in der Lösung eines Salzgemisches) der Reaction durch Diffusion und die dadurch Erklärun des Vorganges der Secretion von saurem Harn aus alkalischen Blute* (*Wiener med. Wochensch.*, 27 juillet 1876, n° 31, et *Ber. der d. chem. Gesells.*, 1876).

Le parallélisme de l'acidité et du taux de l'anhydride phosphorique est frappant dans ce tableau : la première augmente toute les fois que monte le chiffre du phosphore, et tous deux atteignent leur maximum au même moment. Dans l'expérience III, où le taux absolu de l'anhydride phosphorique baisse après l'anesthésie, l'acidité suit la même marche. pour remonter ensuite avec lui au-dessus du chiffre primitif. Il semble donc *a priori* que l'acide phosphorique prenne une part importante dans l'augmentation de l'acidité urinaire, et l'on peut d'ailleurs vérifier ce point.

On admet, en général, que les principaux éléments dont dépend la réaction de l'urine sont, par ordre d'importance, les phosphates monométalliques, l'acide urique et ses sels acides, l'acide hippurique et ses sels acides, enfin l'anhydride carbonique, dissous en très petite quantité dans le liquide. Il faut sans doute y ajouter nombre d'acides aromatiques dont on retrouve des traces, et de faibles quantités d'acides minéraux libres : chlorures et sulfates existent en effet dans l'urine à côté de sels acides, et les travaux de Maly ont montré que l'on peut voir, dans une certaine limite, l'acide fort déplacé par l'acide faible.

La part prise par ces diverses substances dans l'acidité totale est fort inégale. Planer[1] considère comme normale une teneur en anhydride carbonique de 50 à 100 centimètres cubes par litre, fort exagérée pour d'autres; en prenant le maximum pour base de calcul, il faudrait à peine $0^{gr},75$ de potasse pour arriver à la neutralité. Ces chiffres étant loin des résultats trouvés, les acides urique et phosphorique doivent avoir le rôle principal.

On arrive par la méthode de Maly à ce résultat curieux, qu'une urine de lapin, très alcaline en apparence au tournesol, effervescente par les acides, neutralise en réalité de 1 gramme à $1^{gr},5$ de potasse en vingt-quatre heures, chiffre sensiblement égal à celui qu'exige la même urine après une inanition prolongée. (Fait signalé pour la première fois, croyons-nous, par Denigès.)

1. Planer, *Ueber die Gaze des Harns* (*Z. d. Ges. d. Aertze zu Wien*, 1859).

Les urines n° 103-104, par exemple, renfermaient :

		Grammes.
Veille de $CHCl^3$. . .	P^2O^5.	1,72
	Acide urique.	0,81
	Acide hippurique.	0,40
	Acide = $4^{gr},01$ potasse.	
Premier jour après $CHCl^3$. . . .	P^2O^5.	2,42
	Acide urique.	2,1
	Acide hippurique.	traces.
	Acidité = $5^{gr},50$ potasse.	

Si nous supposons que l'anhydride phosphorique corresponde à des phosphates monométalliques (ce qui est vrai en grande partie) et si nous considérons les acides organiques comme libres, le calcul donne :

		Potasse. Grammes.
Avant $CHCl^3$.	$1^{gr},72$ P^2O^5.	2,71
	$0^{gr},81$ acide urique..	0,486
	$0^{gr},40$ acide hippurique. . . .	0,52
		3,356
	Trouvé.	4,01
	Différence.	0,654
	50^{cm3} CO^2 =.	0,37
	Reste.	0,324
Après $CHCl^3$.	$2^{gr},42$ P^2O^5 =.	3,813
	$2^{gr},1$ acide urique.	1,26
		5,073
	Trouvé.	5,50
	Différence.	0,527
	50^{cm3} CO^2 =.	0,37
	Reste.	0,057

La combinaison proposée rend donc dans les deux cas un compte assez exact de l'acidité mesurée. Nous considérons, il est vrai, les acides urique et hippurique comme existant à l'état libre, alors qu'ils paraissent être en majeure partie dans l'urine à l'état d'urate et hippurate monosodiques, et n'exigent alors pour leur saturation que la moitié de la quantité d'alcali indiquée. Mais il faut remarquer que les dosages

ont été faits douze heures *en moyenne* après l'émission; or l'on sait qu'en présence des phosphates monométalliques il se produit une décomposition partielle qui met de l'acide urique en liberté; cette réaction avait évidemment dû se produire lors de l'analyse.

En admettant même que la moitié seulement de l'acide dosé fût à l'état libre, la combinaison est encore assez satisfaisante. Car si, d'une part, tout l'anhydride phosphorique dosé ne provient pas exclusivement de sels monométalliques, si, d'autre part, nous adoptons pour l'anhydride carbonique un chiffre assez arbitraire, il existe cependant dans l'urine d'autres acides libres ou salins, en petite quantité, il est vrai, mais dont le total n'est pourtant pas négligeable.

En somme, l'anhydride phosphorique rendrait compte à lui seul de 75 p. 100 de l'acidité avant l'anesthésie, de 81 p. 100 après elle, dans le cas examiné, toujours sous la réserve faite.

L'acide urique et l'anhydride carbonique semblent représenter la majeure partie du reliquat, dans les conditions où ont été faits les dosages.

Il en est de même pour les autres urines, et il n'est pas, dès lors, étonnant de voir la coïncidence presque parfaite des deux courbes.

Nous assistons en somme ici au processus de défense habituel de l'organisme. Devant la production anormale d'acide sulfurique et phosphorique résultant de la décomposition exagérée de l'albumine, l'épithélium rénal transforme les sels neutres que peut contenir le plasma sanguin en sels basiques, d'une part, qui sont éliminés.

Tous les faits constatés paraissent donc s'enchaîner parfaitement, et l'acidité croissante de l'urine pouvait être facilement prévue, étant donnée l'intensité particulière que prennent, après l'anesthésie, les processus destructeurs de l'albumine.

Chlore. — Nous négligerons complètement l'étude des

modifications apportées chez l'homme à l'élimination chlorée par l'anesthésie; les variations du chlore alimentaire sont telles, en effet, qu'elles suffisent à masquer complètement les phénomènes cherchés, et il est impossible d'en tenir compte.

Quelques expériences ont été instituées sur le chien en inanition et ont donné des résultats identiques à ceux annoncés par KAST; il sera donc inutile d'y insister longuement, et voici seulement les chiffres fournis par quatre animaux[1] :

1. Dosage volumétrique, après destruction de la matière organique par le permanganate de potasssium (méthode DENIGÈS).

TABLEAU XLI

Chiennes. — Inanition. — Élimination chlorée en 24 heures et pour le poids total.
(En NaCl.)

JOURS.	I Urines n° 318-322		II 325-329		III 330-334		IV 335-389	
	Azote total.	NaCl.	Azote total.	NaCl.	Azote total.	NaCl.	Azote total.	NaCl.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Avant $CHCl^3$. 1er jour. . . .	4,350	0,341	4,012	0,243	3,882	0,306	4,382	0,206
Avant $CHCl^3$. 2e jour. . . .	4,470	0,319	4,023	0,247	3,879	0,317	4,409	0,298
Après $CHCl^3$ 1er jour. . . .	4,980	0,627	5,414	0,372	4,90	0,523	5,460	0,430
Après $CHCl^3$ 2e jour. . . .	5,917	0,445	6,324	0,286	4,337	0,365	5,519	0,310
Après $CHCl^3$ 3e jour. . . .	4,472	0,318	4,526	0,232	3,896	0,375	4,431	0,312
Durée et mode d'anesthésie.	Mél. 8 p. 100 : 50′.		Mél. 10 p. 100 : 30′.		Mél. 10 p. 100 : 40′.		Compresse : 30′.	
Poids des animaux. . .	11 kilog.		10kg,100.		12kg,250		10kg,500	

Il ressort de ce tableau que, dans trois expériences sur quatre, le maximum de l'élimination azotée retarde d'un jour sur celui de l'élimination chlorée ; il ne paraît pas y avoir proportionnalité entre ces deux phénomènes, et leurs relations ne peuvent être qu'indirectes.

La destruction globulaire, invoquée par Kast, prend-elle une part active dans les modifications observées ? Si certains poisons du sang (pyrogallol) suffisent à produire l'élévation du taux du chlore urinaire, il n'en est pas de même *a priori* de l'anesthésie chloroformique. Kast s'appuie sur l'émission d'urines ictériques constatée quelquefois par lui pour attribuer au chloroforme un rôle analogue. C'est là cependant un fait rare, et la surélimination chlorée se produit parfaitement sans lui.

Toutefois quelques expériences semblent faire admettre, en dehors de l'ictère, la possibilité relative de l'hypothèse de Kast : la méthode de Hamburger[1], qui mesure la résistance de l'hémoglobine à la dialyse et constate en quelque sorte le degré de vitalité du globule, était tout indiquée ; nous l'avons employée quelquefois chez le chien et le lapin.

Expérience X

Un petit chien de 5 kilogrammes reçoit une canule dans la carotide droite, et l'on extrait 4 centimètres cubes de sang, que l'on défibrine rapidement. Quatre gouttes du liquide sont immédiatement versées dans une série de tubes contenant des solutions de chlorure sodique de concentration croissante, montant par 50 centigrammes de 6 à 12 p. 1000. L'animal est ensuite profondément endormi à la compresse et l'anesthésie maintenue pendant trente minutes, au bout desquelles une nouvelle prise de sang est faite et traitée de la même manière.

Les tubes sont abandonnés au repos ; vingt-quatre heure après, ils présentent l'aspect suivant :

a)	Sang recueilli avant l'anesthésie.	dialyse jusqu'à	7 p. 1000	inclus.
b)	Sang chloroformique.	—	8	—

1. Hamburger. *Sur une propriété nouvelle des hématies : isotonie, perméabilité et nutrition* (*Rev. gén. des sciences*, IV, 1893, 33-38).

Voici deux groupes d'expériences analogues chez le chien et le lapin.

TABLEAU XLII — Chiens. — Isotonie. | TABLEAU XLIII — Lapins. — Isotonie.

NUMÉROS D'ORDRE.	POINT D'ARRÊT de la dialyse (inclus). Avant $CHCl^3$.	Après $CHCl^3$.	MODE ET DURÉE de L'ANESTHÉSIE.	NUMÉROS D'ORDRE.	POINT D'ARRÊT de la dialyse (inclus). Avant $CHCl^3$.	Après $CHCl^3$.	MODE ET DURÉE de L'ANESTHÉSIE.
	p. 100	p. 100			p. 100	p. 100	
I.	7,5	8,5	Compresse 35'.	I.	7	7,5	Mél. 10 p. 100 : 15'
II.	7	8,5	Mél. 10 p. 100 : 50'	II.	7	7.5	Mél. 40 p. 100 : 40'
III.	7,5	9	Mél. 10 p. 100 : 60'	III.	7,5	8,5	Mél. 8 p. 100 : 30'
IV.	7,5	10,5	Compr. jusqu'à la mort (89') (1).	IV.	7,5	10	Compresse jusqu'à la mort (37').

(1) Le sang était immédiatement extrait par une canule placée dans la jugulaire et par pression du thorax.

Il résulte de ces tableaux que l'isotonie normale est d'autant plus touchée que l'anesthésie a été plus prolongée, et le mélange plus riche en vapeurs de chloroforme. Mais il faut arriver jusqu'aux limites extrêmes de l'intoxication pour voir une modification importante se produire (7,5-10,5), indice d'une atteinte grave à la vitalité des globules.

Il n'est pas impossible, cependant, que la cause invoquée par Kast ne contribue partiellement à produire l'élimination chlorée. Mais il s'agirait surtout d'un mécanisme indirect, par action sur la nutrition générale d'un sang de vitalité moindre. Les centres nerveux peuvent, en outre, intervenir au même point de vue, et ces diverses causes coexistent probablement dans l'organisme.

Outre les troubles généraux qu'elles produisent, il semble qu'on doive attribuer aussi un rôle à la constitution chimique

même de l'anesthésique. Du chlore peut, en effet, résulter de sa décomposition, et l'hypothèse ingénieuse de Kast au sujet du rôle de l'atome d'hydrogène du chloroforme n'apparaît pas comme impossible. Il s'agit toutefois d'hypothèses pures, et le mode certain de décomposition de ce corps nous est absolument inconnu — si elle a réellement lieu dans l'organisme.

La présence après l'anesthésie de chlore en combinaison organique dans les urines où il ne préexistait pas constitue cependant un argument sérieux en faveur d'une décomposition partielle de l'anesthésie. Kast a montré, en effet, qu'il subsistait dans l'urine, après précipitation du chlore minéral par le sel argentique, une certaine quantité de produits chlorés, décelables après coction prolongée avec la soude caustique. Nous avons pu les retrouver assez souvent, par la même méthode, et voici, à ce sujet, les chiffres trouvés chez quatre opérés et chez les quatre animaux du tableau XLII.

TABLEAU XLIV

Opérés. — Chlore urinaire en combinaison organique.

(*En* Cl *et pour 24 heures.*)

NUMÉROS D'ORDRE.	NUMÉROS des URINES.	CHLORE ORGANIQUE avant l'anesthésie.	CHLORE ORGANIQUE 1er jour après $CHCl^3$.	CHLORE ORGANIQUE 2e jour après $CHCl^3$.	DURÉE TOTALE de l'anesthésie.
		gr.	gr.	gr.	
I. . . .	1-3	Traces	0,0792	0,0030	28′
II. . . .	113-115	0,0111	0,0726	0,0021	43′
III. . . .	116-118	»	0,0531	0,0018	32′
IV. . . .	145-146	»	0,0882	»	36′

Sur treize cas examinés, sept ne contenaient avant la narcose que des traces impondérables de chlore organique, dont la teneur variait ensuite de 5 centigrammes à 1 décigramme.

TABLEAU XLV

Chiennes. — Inanition. — Anesthésie chloroformique.
Chlore urinaire en combinaison organique.
(*En* Cl *et pour 24 heures.*)

NUMÉROS D'ORDRE.	NUMÉROS des URINES.	AVANT $CHCl^3$.	AVANT $CHCl^3$.		MODE ET DURÉE de L'ANESTHÉSIE.
			1er jour.	2e jour.	
		gr.	gr.	gr.	
I. . . .	319-321	Traces	0,0210	0,0010	Mél. 8 p. 100 : 50'
II. . . .	326-328	»	0,0054	Traces	Mél. 10 p. 100 . 30'
III. . . .	331-333	0,0074	0,0358	0,0020	Mél. 10 p. 100 : 40'
IV. . . .	336-338	»	0,0156	Traces	Compresse : 30'.

La valeur absolue des différences trouvées et leur constance permet de ne pas les mettre sur le compte d'une erreur de technique. D'autre part, le corps restant à la fin de l'analyse présentait tous les caractères classiques de chlorure argentique. Il y a donc bien, dans l'urine chloroformique, des composés organiques chlorés qui ne préexistent pas avant l'anesthésie, en admettant toutefois que la surabondance de matières organiques qui existe à ce moment dans l'urine n'ait pas rendu la précipitation du chlore minéral plus imparfaite que lors du dosage comparatif. Mais ce ne serait sans doute là qu'une cause d'erreur portant seulement sur *la valeur absolue* des variations constatées dont le sens subsisterait néanmoins.

Il ne s'agit pas, d'autre part, de chloroforme en nature, puisque le chlore se retrouve dans l'extrait sec de l'urine : la substance chlorée est, de plus, soluble dans l'alcool et passe en majeure partie dans l'extrait alcoolique du résidu.

Le détail des réactions qui ont amené sa production semble des plus obscurs.

Kast admet, après Zeller, que, grâce à son atome d'hydrogène et à sa structure chimique, le chloroforme a pu donner naissance par oxydation au corps CCl^3-OH (alcool trichlo-

rométhylique); cet alcool serait d'autre part fort instable, et passerait immédiatement à une combinaison plus fixe par accouplement moléculaire avec l'acide glycuronique CHO-(CH-OH)^{4}CO^{2}H, formant ainsi l'acide trichlorométhylglycuronique.

La formation du corps CCl^3-OH ne paraît pas théoriquement impossible, quoique improbable. La possibilité de sa conjugaison équimoléculaire avec l'acide glycuronique apparaît moins clairement, et l'hypothèse n'est, en somme, pas très satisfaisante.

On sait, d'autre part, combien certains composés stables ont tendance à se former dans des conditions où l'on ne pourrait s'attendre *a priori* à leur voir prendre naissance, et il est en somme possible qu'il s'agisse simplement ici du corps étudié par Mering, dont la production est constante après ingestion de chloral : l'acide urochloralique. Külz n'a pu, il est vrai, en retrouver dans l'urine de deux chiens chloroformés, mais l'étude du pouvoir réducteur de l'urine fournira tout à l'heure un argument sérieux à l'appui de cette opinion.

En dehors des hypothèses, une seule méthode reste pour trancher la question : l'isolement et l'analyse élémentaire de la substance dont il s'agit. Kast ne l'a jamais obtenue, et nous n'avons jamais essayé de le faire; la faible proportion où elle existe dans l'urine chloroformique nécessiterait une quantité de liquide importante dont il n'est pas possible de disposer.

Pouvoir réducteur[1] — Sur quarante et un cas examinés avant et après l'anesthésie chez l'homme, trente-cinq fois l'urine chloroformique a présenté, vis-à-vis du réactif cupro-alcalin, un pouvoir réducteur notable qui ne préexistait pas ou était sensiblement moindre avant l'anesthésie. Quatre cas étudiés chez le chien ont donné trois fois le même résultat.

Nous avons refait pour notre part les expériences de Kast,

1. Dosage par le procédé Allein et Gand (*Journ. de Pharm. et de Chimie*, XXX, 1894, 305-307).

et voici les conclusions que nous pouvons en tirer pour les cas examinés :

α) *Il ne s'agissait pas de chloroforme en nature ;* en effet :

1° Le pouvoir réducteur subsiste lorsque l'urine a été traversée pendant six heures dans un courant d'air ; il ne subsiste pas dans une urine normale additionnée de chloroforme ;

2° Si l'on conduit le courant gazeux dans un tube de porcelaine chauffé en rouge[1] il ne produit pas de précipité dans une solution d'azote argentique acide placée à la suite ;

3° Le pouvoir réducteur subsiste après évaporation complète de l'urine et reprise du résidu par l'eau ou l'alcool ;

4° Il est sensiblement le même dans l'extrait aqueux que dans l'urine totale.

β) *Il ne s'agissait pas de glycose :*

1° Car dans aucun cas il n'a été possible de produire la réaction de Fischer[2], et jamais nous n'avons pu constater la présence, même au microscope, des cristaux caractéristiques de phénylglucosazone. Des tubes témoins, additionnés de trois gouttes de solution de glycose à 1 p. 100, donnaient des aiguilles microscopiques très nettes.

2° L'action sur la lumière polarisée s'est toujours montrée nulle, sauf dans trois cas, où une légère *déviation gauche* préexistait avec l'anesthésie. Mais il faut tenir compte de l'influence possible de la défécation nécessaire pour clarifier le liquide.

γ) *L'acide urique n'était pas en cause,* car le pouvoir réducteur n'est pas sensiblement modifié après précipitation de la majeure partie de ce corps par l'acide chlorhydrique et neutralisation avec la soude.

δ) *Il semble y avoir des relations entre le pouvoir réducteur et la teneur de l'urine en chlore organique.*

1. Il est préférable, pour opérer cette recherche, d'utiliser la production de carbylamine ; quelques gouttes d'aniline et de lessive de potasse ajoutées à un liquide renfermant des traces de chloroforme dégagent, si l'on chauffe, une odeur caractéristique.

2. Fischer (E.) (*Ber. d. deutsch. chem. Gesellchaft,* XX, 1887, 821).

Voici, en effet, quelques chiffres :

TABLEAU XLVI

Opérés. — Pouvoir réducteur de l'urine totale (en centimètres cubes de réactif) et chlore organique (en Cl).

Nos d'ordre.	Nos des urines.	Avant $CHCl^3$. Chlore organique.	Avant $CHCl^3$. Pouvoir réducteur.	Après $CHCl^3$. 1er jour. Chlore organique.	Après $CHCl^3$. 1er jour. Pouvoir réducteur.	Après $CHCl^3$. 2e jour. Chlore organique.	Après $CHCl^3$. 2e jour. Pouvoir réducteur.	Durée de l'anesthésie.
			cm3.	gr.	cm3.	gr.	cm3.	Minutes.
I	1-3	Traces.	12	0,0792	18,5	0,0030	13	28
II	113-115	0,0111	22	0,0726	28,5	0,0021	21	43
III	116-118	»	14	0,0531	18	0,0018	15	32
IV	145-146	»	10	0,0882	16	»	»	36

Il ressort de ce tableau que si l'on défalque le pouvoir réducteur de l'urine, mesuré la veille de l'anesthésie, de celui qui existe le jour de la chloroformisation, cette différence est très sensiblement proportionnelle, dans l'ensemble des cas, à l'augmentation du chlore organique. Si, d'autre part, on calcule la quantité d'acide urochloralique qui pourrait fournir la totalité du chlore organique dosé, son pouvoir réducteur théorique équivaut presque exactement à la différence des actions réductrices trouvée plus haut (1 gramme Cl dans ces conditions doit théoriquement réduire 67^{cm^3},6 de notre réactif cupro-alcalin).

De ces faits, on pourrait peut-être conclure que le composé organique chloré, dont il a été question tout à l'heure, prend une part prépondérante dans l'exaltation du pouvoir réducteur; certains caractères de la substance active sur le réatif cupro-alcalin (persistance dans l'extrait sec de l'urine, solubilité dans l'alcool et l'eau) se confondent avec les siens. Si la proportionnalité entre l'action réductrice et la teneur en chlore organique paraît n'exister que le jour de l'anesthésie, il est possible et probable que le chlore rencontré

dans les urines en dehors de cette période n'appartienne pas au même composé, et n'ait aucun pouvoir réducteur, l'urine possédant pour d'autres raisons, avant l'anesthésie, une action sur le réactif cuprique.

Il est en somme très probable que la substance en question est de beaucoup la plus active, sans que l'on puisse toutefois affirmer qu'elle soit la seule; il est probable qu'il s'agit en réalité d'acide urochloralique.

Pigments biliaires. Acides biliaires. Urobiline. — Les pigments et acides biliaires ont été recherchés dans trente-quatre cas chez l'homme, et dans toutes nos expériences sur les animaux, sans que jamais il ait apparu trace. Il y a néanmoins dans la littérature nombre de faits positifs qui mettent hors de doute l'existence réelle de l'ictère post-chloroformique, ou, tout au moins, la présence possible, en quantité appréciable, des principes colorants de la bile dans les urines anesthésiques.

D'autre part, nous avons constaté deux fois, de la façon la plus nette, une urobilinurie qui n'existait pas avant la narcose : après une chloroformisation exploratrice et après une anesthésie pour rupture d'ankylose fibreuse. Dans les deux cas, il n'y avait ni pigment, ni acides biliaires.

Matières extractives. — Quelques dosages de ces corps ont eté faits chez l'homme, mais nous regrettons qu'ils n'aient pas été exécutés chez les divers malades dont nous avons étudié l'excrétion azotée; des dosages de ce genre, combinés à celui des produits ammoniacaux, eussent sans doute rendu compte de la quantité d'azote inutilisée par les autres corps dont nous avons fait l'analyse.

Voici quelques chiffres relatifs à des opérés[1] :

1. Étard et Ch. Richet (*Travaux du laboratoire de Ch. Richet*, II, 352-363) ont imaginé une méthode de dosage de ces corps, que nous avons appliquée ici. Ils les oxydent par le brome en solution acide, et mesurent le poids d'oxygène absorbé. Mais l'acide urique prenant également part à la réaction (transformation en alloxane et urée), il y a lieu de déduire du chiffre brut le poids d'O qui lui revient, ce qui a été fait dans le tableau suivant.

TABLEAU XLVII

Opérés. — Matières extractives de l'urine en vingt-quatre heures (en poids d'O absorbé).

JOURS	I Urine n° 16-20			II 102-106			III 46-50			IV 90-91			V 70-71			VI 87-89		
	O absorbé.	Acide urique.	O pour les matières extractives.	O absorbé.	Acide urique.	O pour les matières extractives.	O absorbé.	Acide urique.	O pour les matières extractives.	O absorbé.	Acide urique.	O pour les matières extractives.	O absorbé.	Acide urique.	O pour les matières extractives.	O absorbé.	Acide urique.	O pour les matières extractives.
	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.	gr.
Avant $CHCl^3$																		
1er jour	0,720	0,83	0,642	1,216	0,72	1,148	0,322	0,81	0,246	0,679	0,94	0,590	»	»	»	»	»	»
2e jour	0,657	0,79	0,582	1,198	0,71	1,130	0,370	0,86	0,289	0,666	0,87	0,584	1,125	1,01	1,030	1,317	0,92	1.230
Après $CHCl^3$																		
1er jour	1,330	1,35	1,002	1,722	1,43	1,587	0,919	1,21	0,805	1,520	1,57	1,371	1.983	2,10	1,784	2,023	1,61	1,881
2e jour	1,518	1,18	1,406	2,436	1,09	2,333	1,518	0,98	1,425	1,828	1,12	0,922	»	»	»	1,477	0,96	1,331
3e jour	0,996	0,82	0,919	1,171	0,85	1,091	0,417	0,76	0,345	0,695	1,07	0,594	»	»	»	»	»	»

La part contributive de l'acide urique ayant été retranchée du résultat final, l'ascension très prononcée du chiffre d'oxygène absorbé par les matières extractives pour leur oxydation devient évidente. Il s'agit donc, en somme, d'une suractivité du passage à travers le rein de substances azotées non cristallisables; ces produits, préparés en grand par Pouchet et Mme Eliacheff, jouissent, d'après leurs expériences, d'un pouvoir toxique remarquable envers les animaux[1], et la toxicité extraordinaire de certaines urines d'opérés doit sans doute leur être attribuable.

Quant à leur mode de formation, il est aussi inconnu que leur nature exacte; leur quantité paraît cependant être en rapport assez direct avec l'intensité de la désassimilation des albumines alimentaires ou vivantes de l'organisme. On s'expliquerait dès lors l'augmentation constatée dans les urines anesthésiques.

Albuminurie. — Les cas où nous avons constaté la présence d'albumine dans les urines (sérum-albumine et sérum-globuline) peuvent être ainsi répartis[2]:

Cas examinés : 41 opérés (petites opérations).

Albumine en 24 heures.	Traces à $0^{gr},25$. . . .	5, un cas persistant 48 heures.
	De $0^{gr},25$ à $0^{gr},50$. . .	2
	De $0^{gr},50$ à 1 gramme.	2
	0.	32

Soit 22 p. 100 environ des cas examinés.
Anesthésies exploratrices : 5; Albumine : 0.

Nous avons en outre constaté deux fois l'albuminurie chez le chien. Elle est d'ailleurs constante et très abondante chez le lapin.

Cette statistique concorde assez avec celles de Patein et F. Terrier, qui ont *toujours* trouvé l'albumine *après l'opération* mais rarement *après l'anesthésie* seulement. Les cas rap-

1. B. B., 16 mai 1891.
2. On s'était assuré, bien entendu, qu'il n'y avait pas d'albuminurie préexistante. Dosage pondéral par le sulfate magnésien et l'acide acétique, à chaud.

portés ici ont trait à des opérations de minime importance, comme celle que nous choisissons toujours, où la résorption est forcément presque nulle.

L'anesthésie chloroformique semble donc ne pouvoir provoquer qu'exceptionnellement chez l'homme le passage des produits albumineux à travers le rein ; nos cinq observations d'anesthésie exploratrice viennent à l'appui de cette thèse.

Les cas où nous avons pu observer ce passage sont, malgré les précautions prises, sujets à caution, et le nombre réel de ceux où l'anesthésique seul est intervenu est sans doute notablement plus faible.

Il en est autrement chez le lapin, qui est au contraire très sensible, à ce point de vue, à l'influence du chloroforme ; les travaux de Bouchard[1] paraissent avoir élucidé à peu près le mécanisme de son action sur cet animal, et concluent à une action absolument spécifique de l'agent toxique. Nous renvoyons à son mémoire, n'ayant d'ailleurs fait aucune expérience personnelle à ce sujet.

Toxicité[2]. 1° Chez l'homme. — Voici d'abord les deux expériences qui nous ont fourni les chiffres extrêmes trouvés pendant notre série de recherches, et qui fixent pour nous les limites entre lesquelles oscillent les variations :

Expérience XI. — Urines 141-142. — Homme, 28 ans. — Fracture de jambe datant de huit jours ; doit être anesthésié pour le remplacement d'un appareil mal fait.

VEILLE DE L'ANESTHÉSIE

Émission en 24 heures. . .		1725^{cm3}	$\frac{Az}{S} = 14$
Acidité.		4^{gr},10 potasse.	
Azote.	Ingéré.	8^{gr},5	$\frac{\text{Soufre total}}{\text{Sulfo-conjugués}} = \frac{1}{10}$
	Éliminé.	7^{gr},1	
En SO^4H^2	Soufre total. . . .	1^{gr},858	
	Sulfo-conjugués. .	0^{gr},178	Pas d'albumine.
Matières extractives (en O).		0^{gr},328	

1. Bouchard (Ch.). *Op. cit.*

2. Injection à 37°, sous pression constante, à la vitesse de 6 centimètres cubes par minute, dans la veine marginale de l'oreille du lapin.

Neutralisation. 90 centimètres cubes sont injectés à un lapin de $2^{kg},005$ en 15 minutes. Interruption accidentelle à ce moment. L'animal n'est pas mort.

Parésie du train postérieur. Myosis punctiforme. Trouvé mort dans la soirée.

APRÈS L'ANESTHÉSIE (30′)

Émission en 24 heures. . .		830^{cm3}	$\frac{Az}{S} = 14,3$
Acidité.		$5^{gr},22$ potasse.	$\frac{\text{Soufre total}}{\text{Sulfo-conjugués}} = \frac{1}{41}$
Azote.	Ingéré..	$8^{gr},5$	
	Éliminé.	$12^{gr},1$	
En SO⁴H²	Soufre total. . . .	$2^{gr},52$	
	Sulfo-conjugués. .	$0^{gr},062$	Pas d'albumine.
Matières extractives. . . .		$1^{gr},226$	

Neutralisation. 28 centimètres cubes tuent en 4 minutes 40 secondes un lapin de $2^{kg},400$. Mort dans le tétanos

Le malade tuait donc en 24 heures.	Avant l'anesthésie environ	$39^{kg},200$ d'animal vivant.
	Après l'anesthésie	$71^{kg},551$
	DIFFÉRENCE EN PLUS. .	$32^{kg},361$

C'est la plus forte augmentation que nous ayons observée.

EXPÉRIENCE XII. — Urines 136-139. — Deux femmes. — Épithéliome du col de l'utérus. Doivent être partiellement cautérisées.

On opère le mélange de leurs urines et l'analyse donne :

VEILLE DE L'ANESTHÉSIE

Émission en 24 heures. . .		1639^{cm3}	$\frac{Az}{S} = 13,5$
Acidité.		$6^{gr},9$ potasse.	$\frac{\text{Soufre total}}{\text{Sulfo-conjugués}} = \frac{1}{12}$
Azote.	Ingéré..	?	
	Éliminé.	$16^{gr},2$	
En SO⁴H²	Soufre total. . . .	$3^{gr},626$	
	Sulfo-conjugués. .	$0^{gr},30$	Pas d'albumine.
Matières extractives (en O).		$0^{gr},817$	

Neutralisation. 286 centimètres cubes tuent en 47 minutes un lapin de $1^{kg},975$. Mort dans le tétanos.

APRÈS L'ANESTHÉSIE (15')

Émission.	424^{cm3}	$\frac{Az}{S} = 13$
Acidité.	7^{gr},2 potasse.	
Azote. { Ingéré..	?	$\frac{\text{Soufre total}}{\text{Sulfo-conjugués}} = \frac{1}{10}$
Azote. { Éliminé.	21^{gr},4	
En SO^4H^2 { Soufre total. . . .	5^{gr},04	
En SO^4H^2 { Sulfo-conjugués. .	0^{gr},496	Pas d'albumine.
Matières extractives (en O).	1^{gr},22	

Neutralisation. 79 centimètres cubes tuent en 13 minutes un lapin de 2^{kg},440.

Violent tétanos.

Chaque malade tuait donc en 24 heures en moyenne. . . .		
	Avant l'anesthésie. .	5^{kg},600 d'animal vivant[1].
	Après l'anesthésie. .	6^{kg}.050
	Différence en plus.	0^{kg},450

Voici, d'autre part, une série de chiffres intermédiaires :

1. C'est la plus faible toxicité que nous ayons rencontrée. Les urines du cancer sont d'ordinaire très peu actives.

TABLEAU XLVIII

Opérés. — Toxicité urinaire.

DATES des OBSERVATIONS	I 131-135			II 147-148			III 31-35			IV 57-58			V 95-96		
	Poids d'animal tué en 24 h.	S. conjugués S. total.	Matières extractives.	Poids d'animal tué en 24 h.	S. conjugués S. total.	Matières extractives.	Poids d'animal tué en 24 h.	S. conjugués S. total.	Matières extractives.	Poids d'animal tué en 24 h.	S. conjugués S. total.	Matières extractives.	Poids d'animal tué en 24 h.	S. conjugués S. total.	Matières extractives.
	kil.		gr.	kil.		gr.	kil.		gr.	kil.		gr.	kil.		gr.
Avant $CHCl^3$	30 0/0	1/14	0,437	42,230	1/11	0,515	29,517	1/12	0,386	33,625	1/10	0,719	44,310	1/13	0,342
Après $CHCl^3$	32,015	1/34	1,329	49,500	1/10	0,712	33.612	1/11	0,432	47,601	1/17	1,886	38.222	1/28.	0,753
Rapport des toxicités..	144/100			117/100			113/100			142/100			131/100		

Des expériences analogues ont été faites sur les animaux pour éliminer autant que possible les facteurs étrangers à la cause étudiée. En voici quelques-unes.

Expérience XIII. — α) Urines n° 253-254. — Deux lapins. — Inanition, 4e jour. Ont de l'eau à leur disposition.

Avant $CHCl^3$. . . .	Poids moyen.	3kg,815
	Émission en 24 heures. .	79cm3
	Acidité.	non mesurée
	Azote total.	1gr,20
	Albumine.	0gr,09

Neutralisation. 31 centimètres cubes tuent donc en 5 minutes un lapin de 1,600 grammes. Mort dans des convulsions tétaniques.

1 *kilogramme de lapin-sujet tuait donc, avant l'anesthésie,* 1kg,089 *d'animal vivant.*

Après élimination de l'albumine par un chauffage rapide, 1 *kilogramme tuait en 24 heures* 1kg,080 *d'animal vivant.*

L'influence de l'albumine est donc nulle.

Reçoivent 10 *grammes* $CHCl^3$ *en* 15 *minutes sous une cloche.*

Après $CHCl^3$. . . .	Poids moyen.	3kg,650
	Émission.	211cm3
	Acidité.	1gr,216 potasse
	Azote total.	4gr,3
	Albumine.	0gr,37
	$CHCl^3$.	0

Neutralisation. 28 centimètres cubes tuent, en 4'35" un lapin de 2kg,160. Mort dans le tétanos.

1 *kilogramme de lapin-sujet tuait donc, après l'anesthésie,* 1kg,409 *d'animal vivant, et, après élimination de albumine,* 1kg,402.

Rapport des toxicités : $\frac{129}{100}$.

Deux autres expériences analogues ont fourni les résultats suivants :

Expérience XIV

Lapins.	Avant $CHCl^3$, 1 kilogramme tue	1kg,116
Urines nos 260-263.	Après $CHCl^3$.	1kg,519

Rapport des toxicités : $\frac{136}{100}$.

EXPÉRIENCE XV

Lapins.	Avant $CHCl^3$, 1 kilogramme tue	1kg,096
Urines nos 264-267.	Après $CHCl^3$.	1kg,328

Rapport des toxicités : $\frac{112}{100}$.

L'anesthésie a donc toujours amené, dans nos expériences, une augmentation marquée de la toxicité urinaire, qui, dans certains cas (expérience XI), a pu presque doubler.

Après avoir offert les symptômes ordinaires d'intoxication urinaire, les animaux présentaient presque tous une parésie complète des membres postérieurs, et une très grande difficulté de mouvement, mais la mort survenait toujours dans de violentes convulsions tétaniques.

A quels éléments de l'urine se trouvent liées les variations du pouvoir toxique?

Nous n'avons jamais dosé les sels de potassium qui, pour Ch. Bouchard et Charrin, jouent un très grand rôle dans le résultat final ; il est fort possible qu'il se passe, sous l'influence du chloroforme, un phénomène analogue à celui que produit la fièvre, et qu'il y ait, à un moment donné, surélimination de sels potassiques.

L'urée et les autres élements cristallisables de l'urine jouissent d'un très faible pouvoir toxique, et ne peuvent guère être incriminés.

Mais il paraît y avoir une relation remarquable entre le pouvoir toxique et la diminution des sulfo-conjugués, d'une part et l'augmentation de la teneur en matières extractives, d'autre part. Le tableau LV montre, en effet, que la toxicité varie en raison directe du taux de ces dernières, en raison inverse de celui des sulfo-conjugués ; la proportionnalité est même assez frappante dans ce dernier cas.

L'explication du premier fait est en somme assez simple, vu la grande toxicité des produits isolés par G. Pouchet et Mme Eliacheff, et l'on accorderait volontiers un rôle important

à ces corps dans les variations constatées. Quant aux sulfo-conjugués, ils apparaissent en quelque sorte comme les témoins indirects de l'activité préservatrice du foie vis-à-vis des poisons intestinaux; la conjugaison constituerait en somme l'un des moyens de défense de l'organisme contre leur action nuisible. Le foie devient-il inférieur à sa tâche? La toxicité du sang monte, limitée toutefois par l'action épuratrice du rein, s'il n'est pas touché; les phénylsulfates diminuent dans l'urine, dont le pouvoir toxique croît en raison inverse. Le phénomène opposé que nous voyons dans certains cas, lorsque sans doute l'altération hépatique est encore nulle ou peu prononcée, nous montre, d'autre part, que la production des corps aromatiques doit croître sous l'influence de l'anesthésie; l'insuffisance est-elle produite, toutes les conditions sont donc réunies pour favoriser l'intoxication, dont le filtre rénal préservera seul l'organisme.

D'autres substances néanmoins (matières colorantes, etc.) doivent sans doute jouer un rôle sur le résultat final, et l'hypothèse faite ne saurait être exclusive. Quelle qu'en puisse être la cause intime, le fait existe dans la majorité des cas, et c'est surtout là le point à considérer.

Émission. Résidu total. — Il est impossible, d'après nos expériences, de formuler au sujet du volume de l'urine émise après l'anesthésie une règle applicable à la majorité des cas. Une très grande variabilité semble être ici la seule loi qui régisse le phénomène, chez l'homme comme chez les animaux; le lapin excepté, qui devient parfois complètement anurique; il ne paraît cependant pas y avoir en général, lorsque les sujets n'ont subi aucun traumatisme important, de variations notables sur le volume de vingt-quatre heures.

Les exceptions sont néanmoins très nombreuses.

Résumé. — Les divers résultats exposés, relatifs aux variations des *excreta* sous l'influence du chloroforme, peuvent se résumer dans le tableau suivant :

TABLEAU XLIX

Variations des éléments urinaires sous l'influence de l'anesthésie chloroformique.

Émission	Variable.
Densité, résidu organique, cendres solubles et insolubles.	Augmentés.
Acidité totale	Augmentée.
Azote total	Augmenté.
Az. urée / Az. total	Diminué.
Az. urique / Az. total	Augmenté.
Az. hippurique / Az. total	Diminué.
Az. créatinine / Az. total	Augmenté.
Az. ammoniacal / Az. total	Id.
Matières extractives	Augmentées.
Soufre total	Augmenté.
Soufre complètement oxydé — sulfates	Augmentés.
Soufre complètement oxydé — sulfo-conjugués	Variables.
Sulfo-conjugués / S. total	Diminué ou variable.
Soufre incomplètement oxydé	Augmenté.
Acide phosphorique	Augmenté.
Phosphore en combinaison organique	Augmenté.
Bases terreuses	Augmentées.
Chaux / Magnésie	Augmenté.
Chlore total	Augmenté.
Chlore organique	Augmenté ou créé.
Pouvoir réducteur	Id.
Glycosurie	Douteuse.
Toxicité	Augmentée.
Ictère	Possible.
Albuminurie	Id.

De ces constatations découlent quelques faits déjà discutés dans le cours de ce travail, qui tendraient à faire assigner au chloroforme un pouvoir destructeur intense sur les divers tissus et un rôle perturbateur important sur les fonctions normales de quelques organes.

Son action semble en effet multiple, et l'on doit voir en

lui un agent toxique dont l'influence ne reste pas limitée à une fonction ou un appareil déterminé :

Poison des centres nerveux. — Par son action anesthésique, il semble provoquer aussi la dénutrition de leur tissu et l'élimination des résidus spéciaux que laisse sa destruction (phosphore organique, bases terreuses).

Poison du sang. — Il en affaiblit à des degrés divers l'isotonie normale et contribue sans doute pour une part notable à produire l'ictère et l'ascension de l'azote urique.

Poison du foie. — Il respecte à peu près la fonction de l'organe pour les produits ammoniacaux, mais amène sans doute la surélimination urique, la disparition des sulfo-conjugués et la toxicité particulière de la sécrétion urinaire.

Poison du muscle. — Enfin il apparaît comme un agent destructeur des plus énergiques (surproduction de créatine), et c'est peut-être là le fait qui ressort le plus nettement de notre étude.

Limiter exactement la part prise par ses divers modes d'action dans le résultat final serait tâche très hasardée; l'équilibre ordinaire des fonctions ne peut rester intact si l'une ou plusieurs d'entre elles cessent de s'exercer normalement. Des causes secondaires interviennent alors, qui influent indirectement sur la résultante des actions primitives ; la maladie générale se superpose à l'effet direct de l'agent toxique, et le problème se complique encore. En vouloir isoler exactement chaque terme devient impraticable, et l'hypothèse, bien qu'appuyée sur l'ensemble des résultats, doit toujours conserver la plus grande réserve.

L'étude de la sécrétion urinaire ne suffit d'ailleurs pas à elle seule pour préciser le mécanisme général qui donne naissance aux désordres constatés ; le point d'arrivée nous est seul connu; le point de départ ne peut le devenir que par l'étude simultanée des autres manifestations de l'activité chimique de l'organisme : *les combustions respiratoires et la thermogénèse.*

B. — ÉTUDES DES COMBUSTIONS RESPIRATOIRES[1].

Nos dosages ont été effectués successivement sur le chien et le lapin ; les résultats constatés ayant toujours été identiques chez ces deux espèces, nous avons poursuivi cette série d'expériences de préférence sur le lapin, ce qui, étant donné les circonstances, facilitait nos recherches. Nos conclusions, quoique basées surtout sur un nombre d'expériences relativement beaucoup plus grand exécutées chez cet animal, conserveront donc néanmoins une certaine généralité.

1° Expériences sur le chien. — Voici une expérience type, qui suffira à montrer la marche habituellement suivie dans toutes les autres.

Expérience XV

16 *avril* 1896. — **Chien, 8 kilos.** — **Inanition, 3e jour.**

Mesure des échanges respiratoires (Appareil Hanriot-Ch. Richet).

α) 10 *heures matin.*

CO^2 par kilogramme-heure. . . . . $0^l,697$ [2] $= 1^{gr},358$.
O — . . . . $0^l,868$.

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,80.$$

Durée de la mesure : $1^h 47'$.
Température rectale : 37°,9.

A $12^h 30'$, anesthésie chloroformique à la compresse. Profond sommeil pendant 30 minutes, après agitation assez intense. On laisse réveiller l'animal, qui reste à peu près sans mouvement durant 45 minutes. Au bout d'une heure, il semble parfaitement remis et se promène dans le laboratoire.

1. Pour la technique des méthodes de mesure, voyez plus loin, p. 540.
2. Tous les volumes gazeux ont été ramenés à l'état sec, à 0° et 760^{mm}.

β) $2^h,15'$ (après la fin de l'anesthésie).

Le dosage donne :

CO^2 par kilogramme-heure. . . . . $0^l,397 = 0^{gr},784$.
O — . . . . $0^l,515$.

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,77.$$

Durée de la mesure : $1^h\,45'$
Température rectale : 37°,8

γ) $5^h,30'$ *soir* ($4^h,30'$ après la fin de l'anesthésie).

CO^2 par kilogramme-heure. . . . . $0^l,718 = 1^{gr},423$.
O — . . . . $0^l,920$.

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,78.$$

Durée de la mesure : $1^h\,45'$.
Température rectale : 37°,9.

17 *avril*. — **Poids : $7^{kg},590$. — Inanition, 4e jour.**

Mesure des échanges :
δ) 10 *heures matin* (22 heures après l'anesthésie).

CO^2 par kilogramme-heure. . . . . $0^l,968$.
O — . . . . $1^l,133$.

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,72.$$

Durée de la mesure : $1^h\,45'$
Température rectale : 38°,1

ε) 4 *heures soir* (27 heures après l'anesthésie).
Le dosage donne :

CO^2 par kilogramme-heure. . . . . $0^l,963 = 1^{gr},907$.
O — . . . . $1^l,328$.

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,725.$$

Durée de la mesure : $1^h\,45'$.
Température rectale : 38°.

18 *avril*. — **Poids : 7^{kg},365. — Inanition, 5e jour.**

Mesure des échanges :

ζ) 10 *heures matin* (46 heures après l'anesthésie).
Le dosage donne :

CO^2 par kilogramme-heure. . . . . 0^{l},710 = 1^{gr},407.
O — . . . . 0^{l},898.

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,79.$$

Durée de la mesure : 1^{h} 45'.
Température rectale : 38°.

En rapportant au chiffre d'acide carbonique trouvé lors du dosage α (avant l'anesthésie) les valeurs fournies par les autres dosages, on obtient la série des rapports suivants :

16 avril.	1^{h},5' après $CHCl^3$.	$\frac{\beta CO^2}{\alpha CO^2} = \frac{56}{100}$.
—	4^{h},30' —	$\frac{\gamma CO^2}{\alpha CO^2} = \frac{103}{100}$.
17 avril.	22 h. —	$\frac{\delta CO^2}{\alpha CO^2} = \frac{138}{100}$.
—	27 h. —	$\frac{\varepsilon CO^2}{\alpha CO^2} = \frac{138}{100}$.
18 avril.	46 h. —	$\frac{\zeta CO^2}{\alpha CO^2} = \frac{101}{100}$.

Le tableau I donne un certain nombre d'expériences de ce même genre :

TABLEAU L

Chiens. — Inanition. — Anesthésie chloroformiqne. — Échanges respiratoires (en volume et par kilogramme-heure).

NUMÉROS des expériences.	FACTEURS mesurés.	AVANT $CHCl^3$. (α)	APRÈS $CHCl^3$ 1 heure après. (β)	4 heures après. (γ)	24 heures après. (δ)	28 heures après. (ε)	48 heures après. (ζ)
		l.	l.	l.	l.	l.	l.
I	CO^2 . . .	0,587	0,358	0,572	0,629	0,608	0,567
	O	0,715	0,471	0,724	0,722	0,789	0,708
	$\frac{CO^2}{O^2}$	0,82	0,76	0,79	0,87	0,77	0,80
II	CO^2 . . .	0,634	0,429	0,576	0,643	0,697	0,598
	O	0,812	0,529	0,720	0,774	0,905	0,729
	$\frac{CO^2}{O^2}$	0,78	0,81	0,80	0,83	0,77	0,82
III	CO^2 . . .	0,500	0,403	0,488	0,549	0,663	0,513
	O	0,714	0,552	0,677	0,865	0,867	0,712
	$\frac{CO^2}{O^2}$	0,70	0,73	0,72	0,75	0,73	0,73
IV	CO^2 . . .	0,721	0,513	0,689	0,872	0,763	0,731
	O	0,868	0,610	0,820	1,011	0,908	0,891
	$\frac{CO^2}{O^2}$	0,83	0,84	0,84	0,86	0,84	0,82
V	CO^2 . . .	0,682	0,437	0,547	0,749	0,646	0,654
	O	0,875	0,549	0,692	0,913	0,817	0,838
	$\frac{CO^2}{O^2}$	0,79	0,79	0,79	0,82	0,79	0,78
VI	CO^2 . . .	0,630	0,387	0,523	0,777	0,700	0,650
	O	0,797	0,483	0,653	0,959	0,875	0,812
	$\frac{CO^2}{O^2}$	0,79	0,80	0,80	0,81	0,80	0,80
VII	CO^2 . . .	0,838	0,710	0,780	0,973	0,847	0,852
	O	1,18	0,986	1,068	1,332	1,176	1,183
	$\frac{CO^2}{O^2}$	0,71	0,72	0,73	0,73	0,72	0,72
VIII	CO^2 . . .	0,643	0,478	0,512	0,817	0,786	0,667
	O	0,803	0,597	0,632	0,008	0,970	0,833
	$\frac{CO^2}{O^2}$	0,80	0,80	0,81	0,81	0,81	0,80

2° Expériences sur le lapin. — Les expériences ont été conduites de la même façon chez le lapin, et ont donné un résultat identique. Voici quelques chiffres :

TABLEAU LI

Lapins.— Anesthésie chloroformique.— Échanges respiratoires. (En volume et par kilogramme-heure.)

Numéros des expériences.	Facteurs mesurés.	Avant $CHCl^3$.	Après $CHCl^3$. 1 heure après.	4 heures après.	24 heures après.	28 heures après.	48 heures après.
		l.	l.	l.	l.	l.	l.
I	CO^2 . . .	0,516	0,286	0,476	0,712	0,701	0,520
	O^2. . . .	0,624	0,357	0,595	0,847	0,865	0,642
	$\frac{CO^2}{O^2}$ . . .	0,81	0,80	0,80	0,84	0,81	0,81
II	CO^2 . . .	0,482	0,319	0,486	0,692	0,586	0,567
	O^2. . . .	0,625	0,408	0,623	0,843	0,751	0,736
	$\frac{CO^2}{O^2}$ . . .	0,77	0,78	0,78	0,82	0,78	0,77
III	CO^2 . . .	0,479	0,301	0,403	0,673	0,519	0,480
	O^2. . . .	0,606	0,376	0,497	0,820	0,632	0,592
	$\frac{CO^2}{O^2}$ . . .	0,79	0,80	0,81	0,82	0,82	0,81
IV	CO^2 . . .	0,530	0,278	0,319	0,589	0,540	0,528
	O^2. . . .	0,662	0,347	3,393	0,692	0,710	0,683
	$\frac{CO^2}{O^2}$ . . .	0,80	0,80	0,81	0,85	0,76	0,77
V	CO^2 . . .	0,545	0,283	0,530	0,639	0,614	0,530
	O^2. . . .	0,672	0,358	0,679	0,798	0,739	0,646
	$\frac{CO^2}{O^2}$ . . .	0,81	0,79	0,78	0,80	0,83	0.82
VI	CO^2 . . .	0,479	0,312	0,397	0,510	0,491	0,510
	O^2. . . .	0,598	0,258	0,484	0,614	0,621	0,629
	$\frac{CO^2}{O^2}$ . . .	0,80	0,82	0.82	0,83	0,79	0,81

Il résulte de ces tableaux que les variations des échanges, sous l'influence des inhalations chloroformiques, sont constantes, mais que leur sens et leur degré dépendent de la distance qui sépare le moment du dosage de celui de l'anesthésie.

Jamais les mesures n'ont été faites durant la période anesthésique même ; la question a été souvent examinée sous ce rapport, et aucun enseignement ne pouvait résulter de l'expérience au point de vue qui nous intéresse.

Dans la première période post-anesthésique, c'est-à-dire 1 heure ou 1 h. 30 après la cessation des inhalations, on constate presque toujours que leur influence immédiate se fait encore sentir ; un animal bien réveillé, circulant et courant quelques instants auparavant, offre souvent une diminution générale des échanges pouvant atteindre 40 p. 100 et au delà. Il s'agit bien ici de l'action ordinaire de l'anesthésie sur les centres de régulation thermique et chimique qui proportionnent, à l'état normal, l'activité calorifique de l'animal aux causes de refroidissement qui l'entourent : nous voyons reparaître ici le fait curieux constaté par Ch. Richet avec le chloral, retrouvé depuis avec le chloroforme pendant *la période anesthésique :* l'activité chimique devient fonction du poids, et non plus, comme à l'état normal, de la surface tégumentaire de l'animal.

Les lapins du tableau LII en sont un assez bon exemple, et peuvent se diviser en deux groupes : les gros et les petits lapins.

TABLEAU LII

	NUMÉROS des expériences.	POIDS des animaux.	CO^2 par kilog.-heure avant $CHCl^3$ (vol.)	CO^2 par kilog.-heure après $CHCl^3$ (vol.)
Gros lapins .	II	3^k,980	0^l,482	0^l,319
	VI	3^k,900	0^l,479	0^l,312
	III	3^k,910	0^l,479	0^l,301
Petits lapins.	I	2^k,430	0^l,516	0^l,286
	IV	2^k,335	0^l,530	0^l,278
	V	2^k,220	0^l,545	0^l,283

Si l'on compare les colonnes 2 et 3, on voit que les nombres qu'elles renferment présentent, pour les petits lapins, une marche absolument parallèle et inverse. Le volume d'anhydride carbonique par kilogramme croît, avant l'anesthésie, en raison inverse du poids de l'animal, même pour des différences absolues assez peu marquées. Les gros lapins, au contraire, dont le poids est sensiblement le même, ne présentent entre eux que des différences minimes. Dans la colonne IV, au contraire, qui correspond à la période post-anesthésique, les animaux d'un même groupe produisent sensiblement la même quantité d'anhydride carbonique.

Le phénomène n'apparaît pas dans toute sa pureté, comme lors d'une anesthésie profonde, mais il est curieux de voir cette loi se manifester pour des différences pondérales absolues aussi faibles, et chez un animal qui ne semble plus soumis depuis longtemps à l'action immédiate de l'anesthésique. Le chien paraîtrait suivre moins nettement la loi énoncée; mais il faut tenir compte du peu de différence qui existait entre le poids des divers animaux employés (entre 8 et 10 kilogrammes). Des variations pondérales de même valeur absolue, rapportées aux poids respectifs du chien et du lapin, doivent produire en réalité chez l'un ou chez l'autre des résultats fort différents.

Quatre heures après l'anesthésie, le taux des échanges s'est très notablement rapproché de la valeur normale, sans y arriver encore dans la plupart des cas. Il continue à monter, pour atteindre son maximum vingt-quatre ou vingt-huit heures après elle, dépassant alors de beaucoup sa valeur initiale, comme l'avait vu Palis. Quarante-huit heures après, le retour au taux normal souvent n'est pas encore complet, bien que le mouvement de descente soit toujours très nettement dessiné.

Quant au quotient respiratoire, il ne semble pas présenter de caractères spéciaux et constants, hors peut-être une ascension légère lors des dosages effectués à la vingt-qua-

trième heure, en rapport sans doute avec une combustion un peu plus intense des sucres de l'organisme.

Tous ces faits concordent en somme (la première période mise à part, où il s'agit sans doute d'un trouble fonctionnel) avec les renseignements fournis par la sécrétion urinaire. Les produits excrémentitiels de toute nature sont des témoins indirects de l'activité des processus de désassimilation ; si leurs variations sont presque toujours en rapport étroit, ce qui semble être ici le cas, elles ne donnent pourtant pas la mesure certaine de la somme d'énergie libérée à un instant donné ; car les mêmes déchets proviennent souvent de réactions fort différentes qui ne peuvent nullement être isodynamiques; pour un même volume de gaz absorbés et rendus, l'énergie actuelle peut varier dans d'assez larges limites. Il est très probable que l'anesthésie a provoqué la rentrée dans la circulation d'une partie des réserves énergétiques de l'animal, mais une autre étude permettra seule de l'affirmer : celle des variations de la thermogénèse.

C. — ÉTUDE DE LA THERMOGÉNÈSE

Voici, sous forme de tableau, quelques-uns des résultats obtenus chez le chien :

TABLEAU LIII

Chiens[1]. — Inanition. — Anesthésie chloroformique, 20 minutes. Chaleur rayonnée par kilogramme-heure.

NUMÉROS des expériences.	POIDS des animaux au début.	FACTEURS mesurés.	AVANT $CHCl^3$	APRÈS $CHCl^3$ 1 h. après.	4 h. après.	24 h. après.	28 h. après.	48 h. après.
	kil.							
I	9,700	T. rectale . .	38°,1	38°	38°,2	37°,9	38°	38°,2
		T. extérieure.	16°,7	16°,7	16°,8	15°,9	15°,7	14°,8
		Calories. . .	3.587	3,107	3.369	4,221	4,211	3,396
II	7,850	T. rectale . .	38°,2	38°,2	38°.3	38°,2	38°	38°
		T. extérieure.	14°,3	14°,2	14°,2	15°,1	15°,1	15°,3
		Calories. . .	4.114	2,845	3.451	5,698	5,595	4,228
III	8,245	T. rectale . .	37°,7	37°,6	37°,7	38°	38°	38°,2
		T. extérieure.	13°	13°	13°,5	16°	16°	?
		Calories . . .	3.544	2,618	3,370	5,212	5,107	?
IV	8.610	T. rectale . .	37°,9	37°,9	38°	38°,1	38°,2	38°,2
		T. extérieure.	13°,9	13°,9	14°.4	16°,3	16°,5	15°
		Calories. . .	3,872	2,543	3.545	4,720	4,419	3,786
V	6,272	T. rectale . .	38°.3	38°.4	38°,3	38°,1	37°,9	38°,1
		T. extérieure.	12°.1	12°,2	12°,3	14°,2	14°,4	14°,6
		Calories. . .	5,121	2,619	4.637	6,215	6,318	4,993
VI	8,495	T. rectale . .	38°,4	38°,4	38°.3	38°,2	37°,9	38,°3
		T. extérieure.	17°,5	17°,8	17°,2	12°,8	12°,1	13°,9
		Calories. . .	4,218	2,675	4,319	5.217	5,413	4,116
VII	9,010	T. rectale . .	38°	37°,9	38°	37°,9	38°	37°,8
		T. extérieure.	15°,9	16°,1	15°,8	17°,4	16°,9	16°.5
		Calories. . .	3,927	2,819	3,100	4,830	4,632	4,002
VIII	10,030	T. rectale . .	37°,5	37°,5	37°,4	?	38°,1	38°
		T. extérieure.	13°,7	13°,9	14°	15°,21	15°,20	16°,7
		Calories. . .	2,979	2,742	3,037	3,611	3,112	2,887

1. Il ne s'agit pas ici des chiens dont les échanges ont été donnés dans le tableau LVII.

La comparaison de ce tableau et des précédents laisse apercevoir immédiatement le parallélisme remarquable qui existe entre les variations des échanges et celle de la thermogénèse. La loi de CH. RICHET subsiste ici d'une manière encore plus frappante dans la période qui suit immédiatement l'anesthésie; des animaux de poids très différents rayonnent exactement avec la même intensité; le chien n° V, qui pèse seulement 6kg,272 et produisait avant les inhalations 5 121 calories par kilogramme-heure, n'en produit plus que 2 169 après elles, c'est-à-dire à peu près autant que l'animal VIII, d'un poids supérieur à 10 kilos et qui rayonnait au début 2 979 calories seulement.

La régulation thermique a donc disparu momentanément, comme la régulation des échanges.

Les modifications se poursuivent ensuite dans le sens indiqué pour ces derniers; quatre heures après, taux voisin de la normale; vingt-quatre heures après, augmentation du rayonnement pouvant atteindre 130 p. 100 de sa valeur primitive, et même au delà dans quelques rares cas; après quarante-huit heures, enfin, le mouvement de retour à la normale semble souvent sur le point de s'achever.

Il en est d'ailleurs absolument de même chez le lapin, comme en témoignent les quelques expériences suivantes :

TABLEAU LIV

Lapins. — Inanition. — Anesthésie chloroformique, 20 minutes. Chaleur rayonnée par kilogramme-heure.

NUMÉROS des expériences.	POIDS des animaux au début.	FACTEURS mesurés.	AVANT $CHCl^3$	APRÈS $CHCl^3$ 1 h. après.	4 h. après.	24 h. après.	28 h. après.	48 h. après.
	kil.							
I	2,800	T. rectale . .	38°,9	38°,7	38°,7	39°,2	39°.2	39°,1
		T. extérieure.	17°	17°,2	17°,1	16°,3	14°,3	15°
		Calories. . .	3,970	2,219	3,752	4,812	4,627	3,896
II	2,850	T. rectale . .	39°,1	38°,7	38°.6	38°,8	38°,9	39°
		T. extérieure.	16°,5	16°,5	16°,5	15°	15°,1	15°
		Calories. . .	3,847	2,317	3.756	5,029	4,988	3.859
III	2,900	T. rectale . .	38°,8	39°	39°,1	39°,1	39°,1	39°
		T. extérieure.	13°,3	13°,7	13°,6	14°,5	16°,7	17°,1
		Calories. . .	3,619	2,746	3,516	4,971	4.905	3,720
IV	3,010	T. rectale . .	39°,3	39°	39°	39°,1	39°.1	38°,9
		T. extérieure.	14°.8	14°,3	14°,4	17°,2	12°,9	13°,2
		Calories. . .	3,256	3,000	3,000	5.010	5,000	3.155
V	3,150	T. rectale . .	39°	38°,5	38°,5	38°,7	38°,7	38°,6
		T. extérieure.	16°,2	16°	16°,1	13°.7	13°,4	12°,9
		Calories. . .	3,259	2,086	3,009	3,796	?	3.310
VI	3,150	T. rectale . .	38°,9	39°,1	39°.2	39°.2	39°,2	39°,3
		T. extérieure.	17°,1	17°,6	17°,6	16°.5	16°.9	15°.7
		Calories. . .	3,127	2,375	2,912	4,121	4.230	3.230

La marche générale est identique; l'influence du poids est cependant moins marquée lors du deuxième dosage que pour le chien, au contraire de ce qui avait lieu pour les échanges respiratoires.

Il y a de plus là une confirmation éclatante de l'impuissance du thermomètre à renseigner exactement sur l'activité thermique d'un animal ou d'un sujet; nombre d'animaux, chiens et lapins, dont le rayonnement a crû dans de très notables proportions, ne présentent qu'une hausse insignifiante de la température rectale, quand elle ne reste pas stationnaire.

Devant le grand nombre d'expériences faites sur le lapin (49), et de celles que nous avons rapportées chez le chien, nous croyons pouvoir admettre la constance presque absolue des phénomènes observés. Vu le parallélisme des courbes de la thermogénèse et des combustions respiratoires, nous pouvons enfin conclure qu'il ne s'agit pas simplement, après l'anesthésie chloroformique, d'une modification dans l'origine et la proportion des déchets excrémentitiels de toute nature, abaissant la valeur énergétique qu'ils ont représentée en augmentant leur quantité, l'énergie libérée restant constante.

Le pouvoir thermogène a crû comme les combustions; la compensation n'a donc pu se faire, et le potentiel de réserve a été plus ou moins consommé.

Quant à son origine exacte et aux transformations moléculaires successives qui l'ont mis en liberté, ce sont autant de termes d'un nouveau problème qu'il ne sera pas toujours aisé d'éclaircir.

D. — SOURCES DE L'ÉNERGIE CHEZ L'ANIMAL SOUMIS AUX INHALATIONS CHLOROFORMIQUES

Si l'état des combustions respiratoires et de la thermogénèse est évidemment fonction de l'intensité des processus chimiques dont l'organisme est le siège, il ne suffit pourtant pas isolément à en faire connaître la nature intime. Il est, en effet, la résultante de réactions simultanées aboutissant pour

la plupart aux mêmes déchets excrémentitiels : l'urée, l'anhydride carbonique et l'eau. Nous avons en somme plus d'inconnues que d'équations, et le problème doit rester, dans ces cas, indéterminé.

L'excrétion azotée donne la mesure à peu près exacte de la destruction des albumines, et élimine, il est vrai, partiellement, l'une des inconnues ; elle n'indique pas toutefois quel est exactement l'état final, et si la destruction des tissus s'est produite jusqu'au stade urée, anhydride carbonique et eau (*quel que soit le mécanisme des transformations intermédiaires*), on s'est au contraire arrêté à la phase ternaire, après abandon de l'azote inutilisable.

Échanges respiratoires et thermogénèse sont tout aussi impuissants dans la plupart des cas. Les quantités de chaleur correspondant à ces deux états de l'albumine diffèrent sans doute considérablement, puisqu'elle est loin dans le second cas d'avoir restitué toutes ses tensions chimiques. Mais la destruction des corps ternaires *emmagasinés* dans l'organisme coexiste avec celle des albuminoïdes : que la désintégration de ceux-ci s'arrête à la phase graisse, par exemple, s'il se brûle simultanément une quantité correspondante de corps gras préexistant dans les tissus, la résultante énergétique est évidemment la même, d'après les lois de la thermochimie. Si les quantités des deux substances détruites ne sont pas dans le rapport voulu pour que la compensation soit parfaite (ce qui arrive d'ordinaire), divers cas sont alors à considérer : s'il se brûle plus de corps ternaires que n'en peut produire l'albumine désassimilée, mesurée par son azote, la difficulté subsiste entièrement. Si le phénomène inverse a lieu, c'est-à-dire si les produits gazeux éliminés, l'oxygène absorbé et la chaleur produite, représentent une somme d'énergie inférieure à celle que doit libérer la matière azotée lors de sa destruction complète, il est évident que celle-ci n'a pas eu lieu, et qu'une partie de son potentiel énergétique reste emmagasiné dans l'organisme.

Dans ce cas particulier, la mesure de l'élimination azotée et des échanges respiratoires, appuyée par celle de la thermogénèse, peut conduire à la solution.

Mais le problème est en fait encore plus complexe, si l'on veut connaître en même temps le mécanisme désassimilateur des hydrocarbonés. Ces corps constituent, en effet, plusieurs groupes dans lesquels la molécule est loin de représenter toujours la même somme d'énergie et de chaleur; leurs simplifications sont incessantes, et la même difficulté reparaît : que la graisse demeure au stade glycose (*sans rien préjuger de la réalité de cette réaction dans l'organisme*), une destruction simultanée des réserves sucrées de l'animal peut ramener la somme d'énergie actuelle à la limite qu'elle aurait atteinte si la combustion eût été complète; nous manquons même ici du facteur connu (azote) qui existait pour l'albumine, et le problème reste indéterminé dans tous les cas. La transformation inverse se manifeste, au contraire, par une valeur anormale du rapport de l'anhydride carbonique exhalé à l'oxygène utilisé : la variation est parfois assez importante pour dominer les résultantes des autres actions chimiques dont l'organisme est simultanément le siège, et provient presque toujours du phénomène. Mais ce n'est là que le cas très particulier du problème général.

La détermination rigoureuse, d'après les échanges, la thermogénèse et l'élimination azotée, du mécanisme exact par lequel se fait la désassimilation, est donc *a priori* impossible dans la plupart des cas, et la méthode, parfois excellente, n'est pas générale; de trois équations, on ne peut tirer que trois inconnues.

Des probabilités peuvent néanmoins résulter, dans des cas isolés, de cette étude, et si l'on peut procéder par élimination et tâtonnements et si l'on ne demande pas à la méthode plus qu'elle ne peut donner. Vu le nombre des réactions chimiques qui peuvent exister chez l'animal en fournissant les mêmes produits de déchet, les combinaisons où l'on

peut les faire entrer avec le facteur connu (albumine totale désassimilée) sont évidemment très nombreuses. Le quotient respiratoire reste en somme le principal guide dans le choix à effectuer; il permet quelquefois d'arriver à former empiriquement avec les divers facteurs une combinaison qui rende un compte assez satisfaisant de l'énergie totale représentée par les *excreta* et la chaleur perdue.

C'est ce que nous avons essayé de faire dans quelques cas, sans pouvoir arriver toutefois, pour les raisons indiquées, à une conclusion sur le point qui nous intéressait surtout : le mode exact de désassimilation de l'albumine :

Voici le détail d'une de ces expériences :

Expérience XVI

a) avant l'anesthésie

21 sept. 1896. — **Lapin.** — **Inanition, 4e jour.**

Poids moyen : 2kg,130.
Azote total du 21-22 : 1gr,212.
Albumine correspondant[1] : 8gr,410.

Moyenne de trois dosages :
- CO^2 en 24 heures 34l,019
- O en 24 heures 47l,203
- $\frac{CO^2}{O^2} = 0,72$

Calories en 24 heures : 218,738.

Première hypothèse[2] *:* Toute énergie provient de la destruction complète de l'albumine (urée, CO^2H^2O), sous la réserve précédemment faite :

CO^2 théoriquement dégagé : 8,410 × 0,869 = 7l,308 CO^2.
O théoriquement consommé : 8,410 × 1,047 = 8l,805 O.

1. Calculé d'après la formule de Lieberkühn.
2. Nous établissons ces calculs à l'aide des équations simplifiées de Chauveau. S'il est plus que probable qu'elles ne donnent pas la représentation exacte du mécanisme qui régit en réalité la décomposition des corps qu'elles concernent, leur emploi ici est néanmoins légitime, puisqu'il n'y a pas à tenir compte des états intermédiaires. Elles permettent de calculer facilement le rendement calorique des gaz, en se basant sur les déterminations de Berthelot et André Louguinine, etc. Tout l'azote urinaire est considéré comme se trouvant à l'état d'urée.

Trouvé. . . .	O.	$47^{l},203$
	Excédent.	$38^{l},398$
	CO^2.	$34^{l},019$
	Excédent.	$26^{l},711$

Chaleur dégagée par $8^{gr},410$ d'albumine.	$4,857 \times 8,410 =$	40,847 calories.
Excédent recueilli.		177,891 calories.

L'insuffisance est plus qu'évidente, et l'animal brûle autre chose que de l'albumine.

Deuxième hypothèse : Destruction complète de l'albumine et consommation des graisses de réserve.

Excédents gazeux inutilisés par l'albumine.	CO^2.	$26^{l},711$
	O.	$38^{l},398$

Dans l'équation de combustion complète de la stéarine, les deux gaz sont dans le rapport :

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,695.$$

Or l'on trouve entre les excédents gazeux le rapport :

$$\frac{26,711}{38,398} = 0,695 \text{ par défaut.}$$

L'on est sans doute très près de la vérité en admettant que le déficit considérable laissé par l'albumine est presque exactement couvert par la combustion des graisses.

La mesure calorimétrique en donne d'ailleurs la vérification :

Chaleur représentée par $26^{l},711$ CO^2 provenant des graisses.	$26,711 \times 6,665 = 178,028$ calories.
Chaleur représentée par $38^{l},398$ O de même origine.	$38,398 \times 6,409 = 178,089$ calories.
Calories laissées disponibles par l'albumine. .	177,891 calories.

La concordance des valeurs calorifiques des deux excédents gazeux est assez frappante; néanmoins, elles présentent une erreur moyenne par excès de 970 calories sur le chiffre trouvé, qui est sans doute lui-même très légèrement renforcé, par suite du dispositif vicieux de l'appareil. Cette différence peut facilement rentrer dans les erreurs d'expérience; il semble toutefois qu'elle puisse reconnaître une autre explication; sa similitude pour les deux gaz fait songer immédiatement à la destruction possible d'une petite quantité de glycose, pour lequel le rapport $\frac{CO^2}{O^2} = 1$. L'excès moyen de 970 calories correspondrait dans

ce cas à la combustion de $0^{gr},126$ de glycose environ, représentant 191 centimètres cubes de gaz. Il est fort probable que les phénomènes ont dû se passer ainsi, mais nous n'avons aucun moyen de nous en assurer.

L'animal utilisait donc comme source d'énergie :

1° De l'albumine; nous ignorons à quel stade est arrivée la désassimilation de ce corps, pour les raisons déjà indiquées;

2° Des corps gras, qui étaient en l'espèce la source principale de chaleur et d'énergie;

3° Probablement une très faible quantité de glycose.

b) APRÈS L'ANESTHÉSIE

22 sept. — **Même animal. — Inanition, 5e jour.**

Poids moyen : $2^{kg},090$.
A 10 heures du matin, 15 minutes de profonde anesthésie sous une cloche.
Azote total du 22-23 : $1^{gr},817$.

23 sept. — **Même animal. — Inanition, 6e jour.**

Poids moyen : $2^{kg},020$.
Azote total du 23-24 : $3^{gr},02$.
Albumine correspondante : $19^{gr},35$.

Moyennes de 4 dosages exécutés dans les 24 heures.	CO^2 en 24 heures.	$42^l,110$
	O en 24 heures.	$59^l,210$
	$\frac{CO^2}{O^2}$.	$0^l,71$

Calories rayonnées en 24 heures : 277,400.

Première hypothèse : Toute l'énergie provient de la destruction complète de l'albumine (stade urée, CO^2H^5O).

CO^2 théoriquement dégagé. | $19,35 \times 0,849 = 16^l,815$
O théoriquement consommé. | $19,35 \times 1,047 = 20^l,250$

Trouvé. . . .	O.	$59^l,210$
	Excédent.	$38^l,960$
	CO^2.	$42^l,110$
	Excédent.	$25^l,295$

Chaleur dégagée par $19^{gr},35$ d'albumine. . | $4,857 \times 19,35 = 93,982$ calories.

Excédent recueilli : 183,418 calories.

L'hypothèse d'une utilisation impossible des hydrates de carbone avec suppléance des matériaux albuminoïdes, que suggère immédiatement l'ascension du taux de l'azote urinaire, n'est donc pas vraie, du moins exclusivement.

Deuxième hypothèse : Destruction complète de l'albumine et consommation des graisses de réserve.

Excédents gazeux inutilisés par l'albumine.	CO^2.	$25^l,295$
	O	$38^l,960$

Le rapport d'excédent gazeux est ici :

$$\frac{25,295}{38,960} = 0,649,$$

notablement différent de la valeur 0,695 qu'il devrait avoir, si la totalité des résidus gazeux provenait de la combustion des corps gras.

La mesure calorimétrique donne d'autre part :

Valeur calorifique des excédents gazeux s'ils proviennent des graisses	CO^2. 25,205 × 6,665 =.	168,591 calories
	O. . 38,960 × 4,638 =.	180,686 calories
Calories disponibles.		183,018.

Si la valeur représentée par l'oxygène peut, à la rigueur, être trouvée en concordance satisfaisante avec la chaleur laissée disponible par l'albumine (l'erreur nous semble trop forte), l'énorme disproportion qui existe entre les rendements calorifiques des deux gaz suffit pour frapper d'insuffisance l'hypothèse faite ; évidemment la réaction invoquée n'est pas la seule, ou à peu près, comme elle l'était avant l'anesthésie.

Ici apparaît de nouveau l'insuffisance de la méthode, car aucune nouvelle hypothèse ne paraît diminuer les différences, la plus vraisemblable, d'après des expériences que nous allons exposer, semblerait même devoir les accentuer.

Le fait est d'autre part constant ; et nous avons vu, *dans tous les cas étudiés de cette manière*, la simple combinaison qui rendait un compte exact, avant l'anesthésie, des mutations organiques de l'animal, devenir insuffisantes après elle.

Nous avons recherché indirectement si la part prise par la glycose dans l'ensemble de ces processus chimiques n'avait pas changé dans de notables proportions, et l'expérience nous a semblé affirmer le fait d'une manière assez nette.

Expérience XVII.

Deux lapins de poids à peu près équivalent sont mis à l'inanition. Au cinquième jour, l'un d'eux subit l'anesthésie chloroformique pendant 15 minutes; vingt-quatre heures après, les deux animaux sont sacrifiés, leur foie immédiatement extrait est projeté dans une cupule d'eau bouillante, où on le découpe par petits fragments. On prélève de même 100 grammes de masse musculaire sur chacun des animaux, et on leur fait subir le même traitement. Après quelques instants d'ébullition, on broie dans un mortier, on épuise à l'eau bouillante et l'on traite par la méthode de Seegen (perchlorure de fer et acétate sodique) l'ensemble des liquides. On filtre, on concentre à petit volume, et l'on précipite par grand excès d'alcool le glycogène contenu dans la liqueur. On recueille le précipité, on le lave à l'alcool, et on le répartit avec quatre fois son poids d'acide chlorhydrique à 1/2 dans des tubes épais qu'on scelle à la lampe. On chauffe soixante heures au bain d'huile à 130°, et l'on dose le pouvoir réducteur par la liqueur cupro-alcaline.

TABLEAU LV.

Numéros d'ordre.	Animaux témoins. Glycogène p. 100. Dans le foie.	Animaux témoins. Glycogène p. 100. Dans le muscle.	Animaux anesthésiés. Glycogène p. 100. Dans le foie.	Animaux anesthésiés. Glycogène p. 100. Dans le muscle.
I	2,90	0,59	0,96	0,43
II	2,31	0,47	0,64	0,27
III	3,12	0,62	1,02	0,30
IV	1,96	0,39	0,66	0,19

Il résulte de ce tableau que la substance glycogène disparaît très notablement du foie — beaucoup moins du muscle — après l'anesthésie. La présence d'animaux témoins, placés dans des conditions identiques, permet de ne pas tenir compte de l'influence de l'inanition — qui ne paraît pas être aussi considérable qu'il est classique de le dire. Il est probable que l'animal chloroformé a consommé sa réserve hydrocarbonée, restée intacte jusque-là — à moins toutefois que, comme le veut l'école de Chauveau, la consommation n'ait pas varié, mais la réparation ne se soit pas faite. Il peut exister là simultanément plusieurs réactions, qui expliquent l'impossibilité

constante d'arriver par le calorimètre, la mesure des échanges et l'excrétion azotée, au résultat exact obtenu avant l'anesthésie.

Nous ne pouvons en somme tirer de ces faits qu'une conclusion précise : c'est que la surélimination azotée ne suffit dans aucun cas à couvrir la dépense d'énergie effectuée par l'animal et qu'il consomme nécessairement des hydrates de carbone. Quelles sont exactement ces substances ternaires, et l'albumine s'arrête-t-elle à la phase graisse — ce qui est probable d'après les constatations histologiques — voilà ce que la méthode semble impuissante à nous faire connaître.

Conclusions.

I. — Les inhalations chloroformiques déterminent chez l'animal, à échéance plus ou moins éloignée, des modifications importantes dans l'ensemble des processus vitaux.

II. — Elles se manifestent par des variations dans la nature et la proportion des divers excreta, par des troubles des échanges respiratoires et de la thermogénèse.

A. — Excreta.

α. Excrétion azotée.

Azote total : en général très fortement accru. L'ascension débute 15' environs après les inhalations, mais n'atteint son maximum qu'après 48 heures au plutôt.

Les rapports primitifs à l'azote total de ses divers facteurs urée, acide urique, créatinine, ammoniaque) sont notablement altérés :

$\frac{\textit{Az. urée.}}{\text{Az. total.}}$ diminution (avec accroissement du chiffre brut de l'urée).

$\frac{\textit{Az. urique.}}{\text{Az. total.}}$ augmentation, par surproduction d'acide urique, qui peut reconnaître diverses causes, agissant ensemble ou isolément.

Destruction plus intense des nucléines (leucocytes, centres nerveux); augmentation des dérivés lactiques, par autophagie; défaut de transformation par le foie des uréïdes en urée.

$\frac{\textit{Az. créatinine.}}{\text{Az. total.}}$ Augmentation.

Des circulations artificielles dans le tissu musculaire ont décelé l'énorme surproduction de cette base sous l'influence du chloroforme. Il existe *une autophagie musculaire* chloroformique intense, cause principale de la débâcle azotée.

Az. ammoniacal. } Augmentation probable.
Az. total. }

L'expérience ayant montré l'intégrité du pouvoir transformateur, pour l'ammoniaque, du foie traversé par le sang chloroformique, l'ascension de son taux provient sans doute d'une combinaison stable de la base avec un acide énergique (sulfurique), produit en plus grande quantité par la désintégration musculaire.

β. **Excrétion sulfurée.**

Augmentation DU SOUFRE TOTAL.

Le rapport $\frac{Az.}{S}$ reste normale.

LE TAUX DES SULFO-CONJUGUÉS suit une marche variable suivant les cas :

— Parallèle au soufre total.

— Parallèle au début avec disjonction des 2 courbes, si la surélimination atteint un certain chiffre — inverse dès le début.

Ces phénomènes découlent vraisemblablement de l'état du foie :

— *Intact*, il conjugue un excès de poison venu de l'intestin.

— *Plus profondément intoxiqué*, il arrive un moment où la conjugaison ne se fait plus.

— *Dès le début quelquefois*, il se refuse à la besogne.

LE SOUFRE FAIBLEMENT OXYDÉ augmente souvent. Un trouble du foie paraît être également la cause.

γ. **Excrétion phosphorée.**

LE PHOSPHORE TOTAL s'accroît notablement.

Le rapport $\frac{Az.}{P}$ reste normal.

Du phosphore en combinaison organique apparaît souvent dans l'urine et atteint son maximum dans les 24 heures qui suivent l'anesthésie (acide phospho-glycérique). Il provient sans doute de la désintégration du *tissu nerveux* (lécithines). Ce tissu semble réagir chimiquement le premier sous l'influence du chloroforme.

δ. **Bases terreuses.**

L'ascension, dans les mêmes conditions, du taux DES BASES TERREUSES, parle dans le même sens.

LE CHLORE TOTAL s'accroît sensiblement (dans l'inanition).

ε. Excrétion chlorée.

Du chlore organique apparaît ou augmente souvent dans l'urine. Le pouvoir réducteur que l'on y constate en même temps est presque exactement proportionnel à la quantité de chlore organique trouvée.

Des rapports trouvés dans nos analyses entre ces quantités, on pourrait presque conclure que le composé en question n'est autre que *l'acide urochloralique.* Son mode de formation est des plus obscurs, et le fait demanderait d'ailleurs une confirmation directe.

ζ. Ictère post-chloroformique.

Il a pu être nettement constaté par certains auteurs. Son mécanisme peut prêter à discussion. L'expérience nous a montré, à ce propos, une diminution assez nette de *l'isotonie globulaire normale.*

η. Toxicité urinaire.

La toxicité urinaire monte notablement dans la plupart des cas.

Cette augmentation est parallèle d'ordinaire à celle des *matières extractives* et *à la disparition des sulfo-conjugués.*

L'ensemble de ces modifications paraît ressortir d'une destruction anormale des tissus azotés de l'organisme sous l'influence de l'anesthésique. La *cause* et le *rôle* de cette désintégration ne peuvent toutefois être indiqués que par l'étude *des combustions respiratoires* et de la *thermogénèse.*

θ. Combustions respiratoires.

Peu de temps après les inhalations (2 h. env.) elles sont *notablement diminuées.*

Elles sont à ce moment proportionnelles au *poids* des animaux et non plus à leur *surface tégumentaire.*

Une ascension croissante se fait ensuite, après un temps variable (36 à 48 h.) : l'intensité des échanges dépasse notablement le chiffre primitif, pour y revenir bientôt.

Le quotient respiratoire, sauf une très légère augmentation au début, n'offre pas de modifications sensibles.

Les variations de la thermogénèse sont absolument parallèles à celles des échanges.

ι. **Thermogénèse.**

III. — *Il ne s'agit donc pas d'une modification dans la proportion des déchets excrémentitiels, abaissant la valeur énergétique qu'ils représentaient d'abord en augmentant leur quantité, l'énergie libérée restant constante. Une compensation n'a pu se faire, et le potentiel de réserve a été en partie consommé.*

Nous ne possédons pas actuellement de méthode nous permettant de connaître le mécanisme exact et les phases de cette désintégration. L'intensité des processus chimiques est notablement accrue, puisqu'il y a accroissement des déchets azotés, de la thermogénèse et des combustions respiratoires.

Il se produit donc au détriment de l'organisme un véritable gaspillage de ses actions chimiques sous l'influence des inhalations chloroformiques.

C'est le fait général qui nous paraît ressortir de l'ensemble de ce travail.

Appendice.

MÉTHODES DE MESURE DES ÉCHANGES RESPIRATOIRES

Les méthodes employées dans les recherches de ce genre peuvent être groupées en deux grandes classes :

Tantôt la mesure porte sur la totalité des gaz absorbés et éliminés pendant un temps connu; tantôt elle porte sur une fraction déterminée du volume total, également mesuré.

Dans les méthodes du premier groupe, l'erreur imputable à l'imperfection des mesures s'atténue d'autant plus que l'expérience se prolonge. Il en est autrement dans celles du deuxième groupe : erreur dans la mesure du volume total, erreur sur le volume de la dérivation, erreur absolue dans l'analyse, toutes s'ajoutent ou se multiplient ; et l'erreur finale est

loin de s'atténuer avec le temps. Hormis certaines circonstances où les derniers procédés sont seuls applicables (animaux en mouvement, etc.), les premiers semblent bien préférables, et ce sont eux que nous avons choisis.

Nos dosages ont été exécutés par deux méthodes : sur le chien, avec l'appareil imaginé par Hanriot et Ch. Richet pour leurs recherches; sur le lapin, par la méthode de Regnault et Reisèt, à l'aide d'un dispositif un peu particulier.

1° MÉTHODE HANRIOT ET CH. RICHET

Si l'on connaît le volume A de l'air inspiré par un animal, le volume B de l'air expiré, le volume C du même air *dépouillé de gaz carbonique*, la différence A — C donne le volume d'oxygène consommé; la différence B — C, celui de l'anhydride carbonique produit. Si l'on considère en détail la composition des volumes A, B, C, on a en effet :

$$A = O + Az,$$
$$B = O_1 + Az + CO^2,$$
$$C = O_1 + Az,$$

O_1 étant la fraction du volume O d'oxygène qui n'a été ni retenue ni modifiée dans les poumons. On a donc :

$$A - C = O - O_1,$$

différence qui donne évidemment le volume d'oxygène retenu ;

$$B - C = CO^2.$$

On suppose évidemment que le volume de l'azote ne varie dans aucun sens. Bien que l'on ait prétendu qu'il se faisait par les poumons une légère exhalation d'azote, due à la destruction dans l'organisme des aliments protéiques, on tend plus généralement à admettre aujourd'hui que le volume de ce gaz introduit dans les poumons à chaque inspiration se retrouve à l'expiration sans modification pratiquement appréciable. Au cas où il existerait, ce dégagement gazeux attein-

drait au maximum, d'après les physiologistes qui l'auraient constaté, 500 centimètres cubes en 24 heures, pour un homme de poids moyen. On n'a donc pas à compter avec une cause d'erreur aussi problématique et de toute façon insignifiante.

Les manipulations nécessaires pour le dosage reviennent donc simplement à mesurer trois volumes et à dépouiller le courant gazeux de son gaz carbonique.

Les volumes sont mesurés par trois compteurs de précision, à eau, réglables à volonté, sur lesquels un chiffre de 10 000 litres peut être lu à 25 centimètres cubes près. Entre les compteurs A et B respire l'animal, par la trachée, s'il est gros, avec une soupape de Müller; sous une grande cloche de verre à fermeture hydraulique, s'il est de taille moyenne, comme ceux que nous avons employés. Dans ce cas une trompe aspirante, placée à la sortie du compteur C, détermine la ventilation ; on considère alors comme négligeable la quantité de gaz intestinaux émise par l'animal durant l'expérience.

Entre les compteurs B et C se fait l'absorption de l'anhydride carbonique. Le dispositif employé d'abord par les auteurs est figuré ci-contre ; il se composait essentiellement d'une éprouvette G, remplie de boules de verre, sur lesquelles un tourniquet hydraulique versait constamment une solution concentrée de potasse caustique, et que traversait le courant gazeux; après avoir parcouru un appareil analogue I, contenant de la baryte, le résidu gazeux se mesurait en C, d'où il s'échappait dans l'atmosphère.

Un système électrique assez délicat D, F, F, facilitait la lecture simultanée des trois cadrans, en marquant à l'encre la place occupée sur chacun d'eux par les aiguilles à un même instant. En E s'enregistrait sans interruption la différence des volumes B et C, c'est-à-dire la courbe de production de CO^2.

L'appareil a depuis été simplifié, et le système d'absorption remplacé par une seule éprouvette de 1^{m},50 environ de hauteur, à demi pleine de boules de verre ; la partie supérieure

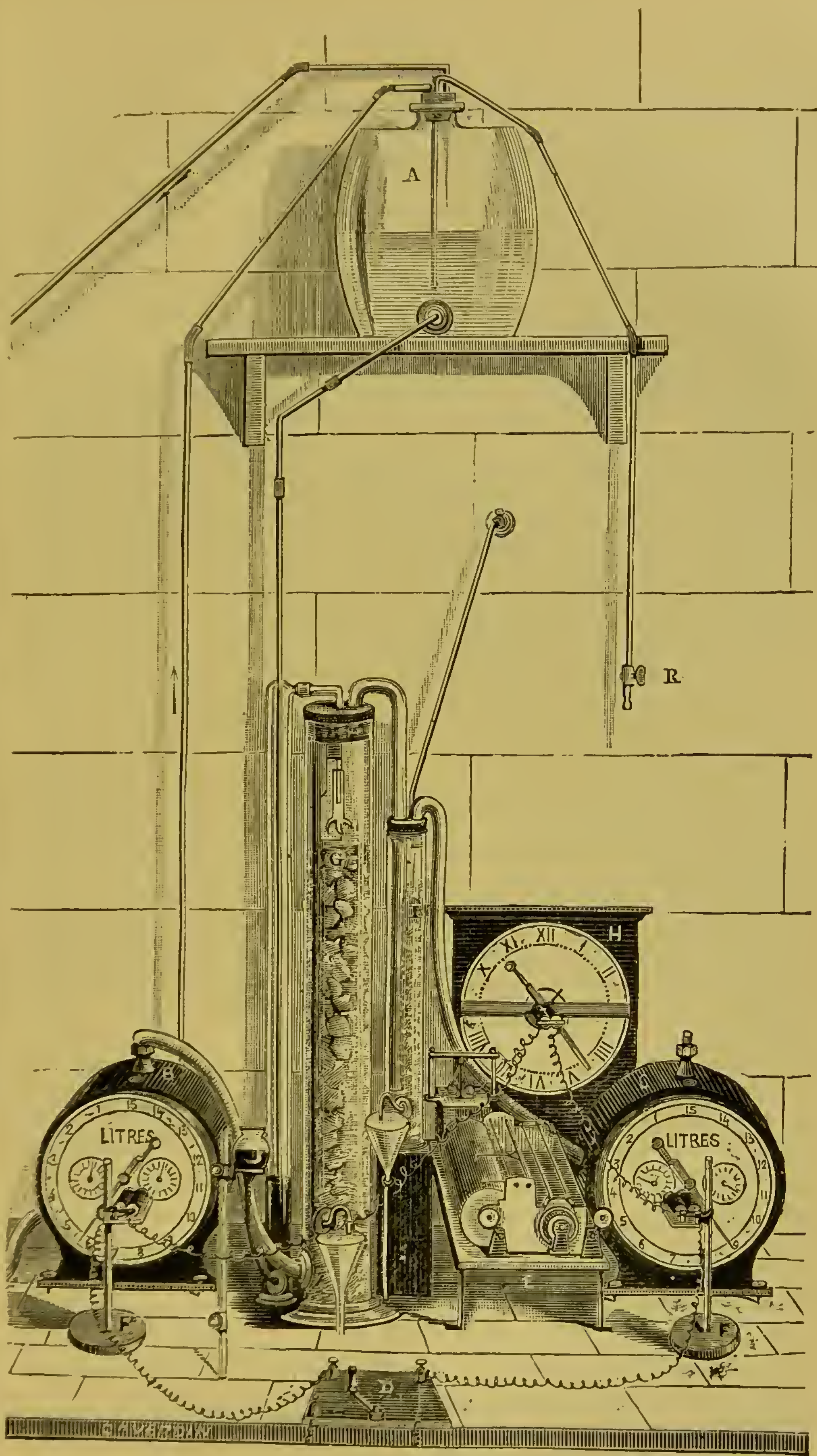


Fig. 56.

Appareil de Hanriot et Ch. Richet, pour la mesure des échanges respiratoires chez l'homme et les animaux. (La figure représente seulement le système d'absorption et de mesure de l'anhydride carbonique.)

renferme une assez grande quantité de copeaux de bois, très lentement attaqués par le caustique, et qui forment éponge absorbante.

Le tout peut être imbibé, avant chaque expérience, avec la solution potassique, par un simple système de vases communicants. Avec une solution assez concentrée, l'absorption est en général parfaite, et un flacon laveur plein d'eau de baryte, placée à la sortie du compteur C, ne louchit faiblement qu'au bout de plusieurs heures. Nous n'avons jamais utilisé l'enregistrement différentiel, dont le fonctionnement est un peu délicat, quoique très exact.

Ainsi simplifié, cet appareil donne encore d'excellents résultats, moyennanl quelques précautions.

Voici d'ailleurs les principales causes d'erreur à éviter :

α) *Réglage des compteurs :*

C'est le point le plus important pour l'exactitude des résultats, et les volumes lus sur les appareils sont exacts en valeurs absolue et relative. La rapidité avec laquelle tourne un compteur est fonction de la quantité d'eau qu'il renferme. Toute addition de liquide augmente sa vitesse et le chiffre indiqué pour un même volume de gaz.

Le compteur A, moins sujet à variations, a donc été réglé en valeur absolue une fois pour toutes, au moyen d'une série de flacons de 12 litres environ, tubulés à leur partie inférieure et contenant un poids d'eau connu. Ils étaient successivement et isolément mis en communication avec l'appareil par leur tubulure supérieure, en évitant toute rentrée d'air ; puis vidés très lentement par leur partie inférieure et pesés. On connaissait ainsi le volume réel de l'air mesuré, et l'on réglait l'appareil en conséquence, par une série de mesures analogues. Le niveau de l'eau devait alors affleurer le trop-plein et donner ainsi un repère pour un réglage rapide ultérieur.

Quant à B et à C, il est théoriquement facile de les régler sur le compteur A, en les faisant traverser successivement par un même volume d'air : les trois cadrans doivent, si le réglage est bon, indiquer toujours le même chiffre. Nous préférions procéder différemment, et voici pourquoi : des manomètres placés à l'entrée du gaz dans chaque appareil nous ont montré que la pression allait en décroissant de A vers C, l'aspiration qui détermine le courant d'air ayant lieu à la sortie de ce dernier. Un volume V, mesuré en A à la pression P, devient donc V' en B, à la pression $(P - \lambda)$, et V'' en C, à la pression $(P—\lambda)$; et, si B et C indiquent néanmoins le volume V, alors qu'ils ont mesuré en réalité les volumes V' et $V'' — V$, c'est en réalité qu'ils retardent sur le compteur A.

Il est évident qu'un réglage ainsi fait éviterait toute correction de pression *dans des circonstances identiques*. Mais il serait alors indispensable de maintenir, *pour chaque appareil, dans chaque expérience, et dans toute sa durée, la pression même avec laquelle a été établi le réglage*. La condition est pratiquement impossible à réaliser, car les dénivellations manométriques varient avec la vitesse du courant gazeux, la disposition d'un caoutchouc, etc. Aussi avons-nous préféré laisser marquer à chaque appareil *le volume vrai* du gaz qui le traverse, en calculant, par la loi de Mariotte, l'avance à lui donner sur le précédent d'après la différence de leurs pressions, un même courant gazeux, de température uniforme, parcourant tout le système. Le réglage est ainsi exact pour toutes les expériences, quelles que soient les différences indiquées par les manomètres, comme s'il avait été fait *en valeur absolue* pour les trois appareils, ce qui serait beaucoup plus long. Mais il est nécessaire de ramener séparément, dans toutes les expériences, *chacun* des volumes relevés de la pression réelle correspondante, à une pression commune (760 millimètres), avant d'effectuer les différences qui donneront les inconnues cherchées.

β) *Différence de température des gaz mesurés :*

Elle est due à l'échauffement de l'air dans l'enceinte où se trouve l'animal. La dilatation est assez considérable pour fausser complètement l'expérience, et donner toujours, pour les mammifères, un quotient respiratoire supérieur à l'unité. Il est d'ailleurs facile de l'éviter, et d'avoir à l'entrée de chaque compteur une température uniforme, en le faisant précéder d'un réfrigérant ordinaire d'alambic, à la température du laboratoire. Trois thermomètres, plongés dans le courant gazeux, en indiquent les températures moyennes au moment de la mesure, températures qui doivent, comme les pressions, intervenir dans le calcul correcteur fait pour chaque volume.

γ) *Différence dans l'état hygrométrique des gaz, aux divers points de l'appareil :*

Il suffit, pour éviter cette cause d'erreur, de faire précéder les trois réfrigérants d'une colonne humide, produisant la saturation à la température indiquée par les thermomètres. La formule

$$V' = V \times \frac{H - F}{760 \times (1 + \alpha t)}$$

permet d'exécuter les trois corrections à la fois, et ramène chacun des volumes relevés, à l'état sec, à 0° et 760 millimètres.

δ) *Solubilité de* CO^2 *dans l'eau du compteur* B :

Elle n'est pas négligeable dans une masse d'eau équivalant environ à 40 litres pour un compteur. Mais elle est très variable avec la température. A 0° et 760 millimètres, 1 volume d'eau dissout, d'après Bunsen, $1^{vol},7967$ d'anhydride carbonique. Il n'en dissout plus que $1^{vol},0020$ à 15°, température autour de laquelle oscille celle des laboratoires. En

outre, lorsqu'elle est depuis quelque temps dans l'appareil, l'eau est presque absolument saturée par ce gaz, et n'en absorbe pas plus qu'elle n'en dégage. De plus, pour éviter le temps perdu, qui existe forcément avant que l'anhydride carbonique n'arrive dans l'éprouvette absorbante et ne s'enregistre, on a soin de laisser marcher l'appareil quelque temps avant l'expérience proprement dite. On relève ensuite simultanément la position des trois aiguilles à un instant donné; on procède de même à la fin de l'expérience, ce qui évite l'erreur qu'entraînerait la quantité d'anhydride carbonique non dosé restant dans la première partie de l'appareil.

Toutes les expériences duraient deux heures *au minimum;* les pressions aux manomètres, les températures et la pression atmosphérique étaient relevées tous les quarts d'heure. Les premières restèrent en général constantes pendant la durée d'une expérience, grâce à un artifice de régulation qu'il est inutile de décrire. Si les deux dernières variaient, c'est d'ordinaire avec lenteur et d'une *façon régulière*, ce qui permettait d'établir des températures et une pression atmosphérique *moyennes*. C'est une condition importante de précision, et toute variation brusque et notable doit faire tenir l'expérience pour suspecte.

Moyennant ces quelques précautions et corrections très simples, l'appareil de Hanriot et Ch. Richet permet d'obtenir des résultats d'une précision extrême : en voici la preuve expérimentale :

Expérience XVIII

Une lampe renfermant de l'alcool absolu est placée sous la cloche de l'appareil, allumée, et le courant d'air établi. Deux essais préalables ont montré que, telle quelle, la lampe brûle 0gr,708 d'alcool en 15′ (pour éviter le bris de la cloche, il fallait employer une très petite flamme). Quinze minutes après l'allumage, on fait une lecture simultanée sur les trois cadrans.

Trois heures après, on éteint la lampe sans ouvrir l'appareil, et l'on fait une seconde lecture.

		Gr.
Poids de la lampe avant l'expérience.		152,5
— — après l'expérience.		143,292
En moins. . . .		9,208
A déduire pour les 15 premières minutes. . .		0,708
Alcool brûlé pour l'expérience..		8,500

L'équation $C^2H^6O + 6O = 2CO^2 + 3H^2O$ montrant que la combustion complète de 1 gramme d'alcopl éthylique absolu exige $1^l,458$ O et produit $0^l,967$ CO^2 secs, à 0° et 760 millimètres on a théoriquement :

	Litres.
Oxygène absorbé par $8^{gr},3$ C^2H^6O.	12,393
Anhydride carbonique produit.	8,219

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,66$$

Or voici les chiffres obtenus :

TABLEAU LI

COMPTEURS.	PRESSIONS	VOLUMES BRUTS.	VOLUMES rectifiés à 0° et 700mm.	CO^2	O	$\frac{CO^2}{O^2}$
A	$758^{mm},6$	$434^l,200$	$403^l,806$			
B	$758^{mm},11$	$430^l,200$	$399^l,655$	$8^l,202$	$12^l,395$	$0^l,66$
C	$752^{mm},52$	$421^l,825$	$391^l,453$			

		Litres.
Différences absolues avec les chiffres théoriques.	CO^2.	0,017
	O..	0,018

H = 759^{mm}. | Temp. commune = 15°.

L'erreur est, dans le cas actuel, absolument insignifiante, mais ce résultat ne peut être obtenu qu'avec un réglage parfait, exécuté sur 1000 litres au moins.

Dans le cas ci-dessus, lors du réglage, la différence entre les indications réelles et calculées de chacun des compteurs n'atteignait pas 50 centimètres cubes après 1500 litres. Il

est assez rare d'arriver à pareille précision; mais on peut, néanmoins, *avec des expériences d'assez longue durée*, compter sur une approximation très élevée. Voici, résumées, trois expériences analogues à la précédente qui le prouvent pleinement :

TABLEAU LII

NUMÉROS des expériences.	ALCOOL BRULÉ.	CALCULÉ.		TROUVÉ après corrections.		ERREURS EN CENTIÈMES du chiffre calculé.	
		CO^2	O	CO^2	O	CO^2	O
I	$14^{g},1$	$13^{l},134$	$20^{l},557$	$13^{l},42$	$20^{l},295$	— 1,5	— 1,2
II	$10^{g},1$	$9^{l},766$	$14^{l},725$	$9^{l},633$	$14^{l},250$	— 1,3	— 3,2
III	$16^{g},25$	$15^{l},713$	$23^{l},692$	$15^{l},550$	$15^{l},710$	— 1	+ 0,7

2° MÉTHODE EMPLOYÉE PAR REGNAULT ET REISET[1]

En voici le principe. Un animal respirant un volume d'air limité, maintenu à température constante, on absorbe sans interruption l'anhydride carbonique dégagé. Le vide produit dans le système détermine l'introduction d'un volume d'oxygène pur, exactement égal au volume du CO^2 absorbé, plus l'oxygène non reparu sous forme de gaz carbonique. L'air garde donc sa composition et sa pression initiales. (On suppose, pour les raisons déjà indiquées, que le volume de l'azote ne varie pas, et qu'il n'y a pas émission sensible de gaz intestinaux.) La pesée des tubes à potasse donne le poids de CO^2 absorbé; on a mesuré, d'autre part, le volume d'O introduit dans l'appareil.

Voici, figuré ci-contre (p. 555), le schéma du dispositif adopté dans nos expériences :

a) *Appareil de ventilation.* — Il est figuré en X, Y, Z, et se compose essentiellement d'une trompe aspirante et fou-

1. Regnault et Reiset. Recherches sur la respiration des animaux (*Annales de chimie et de physique*, 1849).

lante, alimentée par un réservoir à niveau constant (dispositif imaginé par d'Arsonval). Le fonctionnement est ainsi très régulier, et l'expérience a montré que l'eau, déjà saturée de CO^2 à la température où elle traverse l'appareil, n'absorbe ni ne dégage de gaz d'une façon appréciable. Cet excellent dispositif est des plus pratiques : car il n'exige ni moteur, ni surveillance.

b) *Absorption de* CO^2. — L'appareil, figuré sommairement en I, est en réalité un peu plus complexe. Il se compose essentiellement de quatre tubes en U, pleins de fragments de potasse caustique en menus morceaux, de deux tubes de Pettenkofer, renfermant, l'un de la potasse en solution concentrée, l'autre de l'eau de baryte; d'un troisième tube analogue, plein de fragments de potasse sèche, destiné surtout à arrêter l'eau entraînée par le courant d'air. L'anhydride carbonique traverse donc une colonne de potasse (en morceaux) de 80 centimètres environ et achève son absorbtion dans les deux tubes inclinés. Elle est d'ailleurs parfaite, ainsi qu'en témoignait toujours une large surface d'eau de baryte placée à la sortie de l'appareil. Tout le système est appendu à l'extrémité du fléau d'une balance enregistrante Q′ : perpendiculairement à l'axe d'oscillation du fléau, est fixée une poulie R′, de telle façon que cet axe passe exactement par le centre du cercle. Un fil inextensible, fixé en un point de la circonférence, se rend, d'autre part, à l'un des leviers d'un myographe double à poids, S. On comprend que toute inclinaison du fléau agisse sur le myographe, qui décrit sur un cylindre K′ une longueur d'arc proportionnelle à l'angle d'inclinaison et, par conséquent, à l'augmentation de poids qui la produit (le centre de gravité étant au-dessous du point de suspension). Ce système de transmission, extrêmement simple, donne d'excellents résultats, si l'on a soin de détruire le léger temps perdu de l'appareil par l'addition progressive, au début, d'une petite surchage à l'extrémité du fléau.

Quant aux connexions du système absorbant avec le reste de l'appareil, elles sont établies par les tubes de caoutchouc

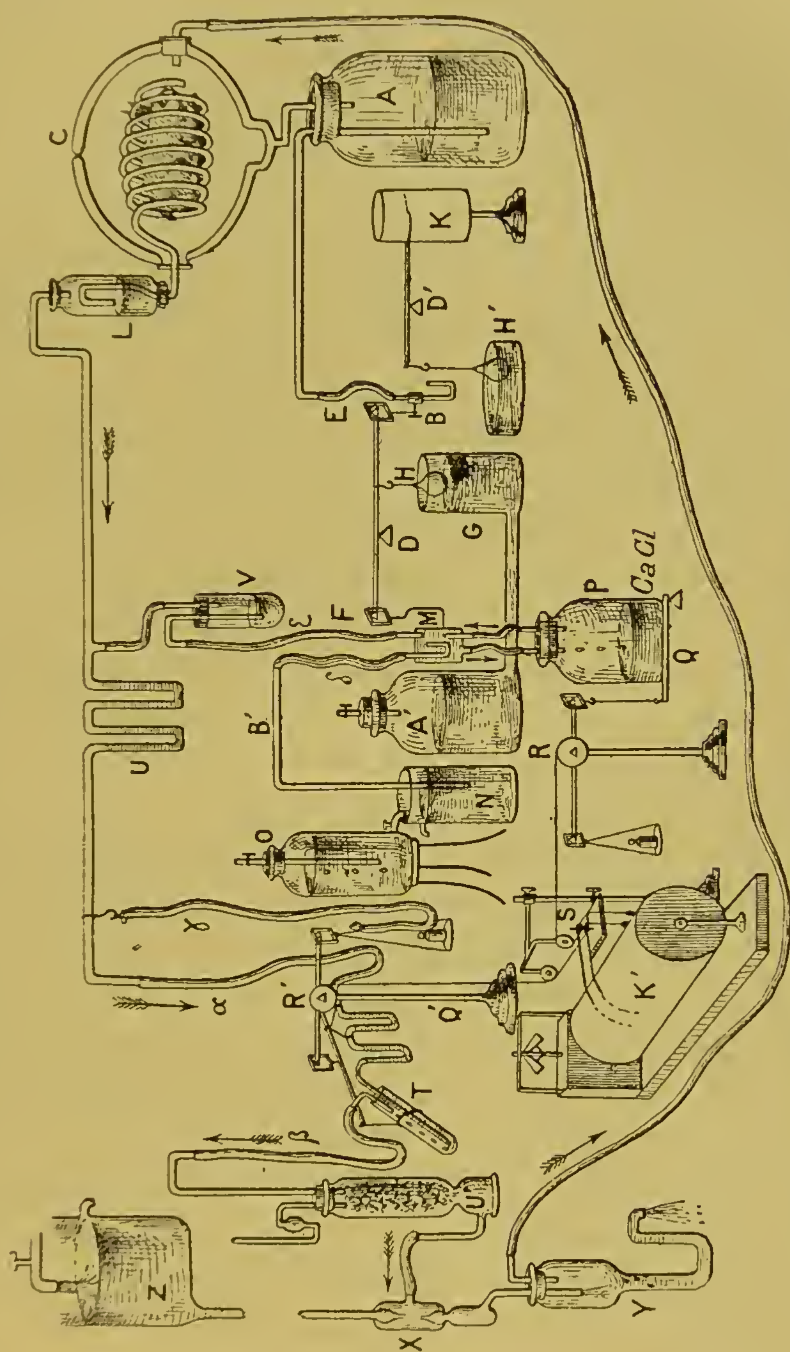


Fig. 57. — Appareil pour la mesure des échanges chez le lapin. (Principe de Regnault et Reiset).

α et β, très souples, formant une anse de même longueur ; la compensation, parfaitement inutile lorsque l'angle d'inclinaison du fléau reste petit, ce qui est le cas ordinaire, est assu-

rée par l'adition en γ d'un contrepoids à siphon particulier, inexactement représenté dans la figure. L'essai suivant a, d'ailleurs, montré à plusieurs reprises l'exactitude de l'appareil : une fine cordelette, très régulière, est déroulée lentement par un mouvement d'horlogerie, et s'emmagasine sur un petit plateau appendu à l'un des tubes absorbants. Le graphique obtenu dans ce cas était toujours une ligne droite. Le diamètre de la poulie et la sensibilité de la balance étaient calculés de telle sorte qu'une longueur de 4 centimètres correspondait sur le graphique à une surchage de 2 grammes. Une élévation de la plume, extrêmement fine, de un demi-millimètre, facilement appréciable à la loupe, correspondait donc à 25 milligrammes de CO^2, soit 12 centimètres cubes environ. L'erreur de lecture, répartie sur un poids de plusieurs grammes, est théoriquement négligeable.

c) *Enregistrement de l'oxygène absorbé.* — C'est la partie la plus délicate du système ; car nous nous sommes attaché à rendre cette mesure volumétrique indépendante des variations de pression subies par le milieu ambiant (dont la température restait pratiquement fixe).

La pièce principale de l'appareil est un oxygénographe de Laulanié[1], dérivé lui-même du siphon calorimétrique de Ch. Richet. Un siphon B′ toujours exactement amorcé, partant du vase à trop-plein N, aboutit dans une petite chambre close M par l'intermédiaire du tube long et souple δ. Toute aspiration exercée en M par l'intermédiaire du tube ε, y fait pénétrer le liquide. Un tube souple, placé au fond de la petite chambre M, le conduit dans le grand flacon P, rempli d'oxygène pur. Le gaz déplacé monte en M, et il sort en définitive par le tube ε un volume d'oxygène précisément égal au volume de liquide introduit en P.

Quant à la compensation, elle est obtenue par l'emploi du système A′G,F,E, qui agit d'une façon analogue sur le siphon calorimétrique B. L'oxygénographe M, très léger, est appendu à l'extrémité F du fléau de la balance D. Celle-ci supporte

au delà du couteau D un flotteur en bois H; le bras DE est légèrement surchargé par un contrepoids de nature quelconque placé en E (ici, le siphon B). Le flotteur repose sur l'eau d'un vase G, communiquant avec le flacon A′, dont la partie supérieure renferme une masse d'air limitée; la surcharge est détruite, et l'équilibre du fléau assuré pour toutes les positions du niveau de l'eau dans le vase G. Or, il est facile de voir que ce niveau suit exactement toutes les oscillations de la pression atmosphérique, et l'ensemble de l'appareil avec lui. L'oxygénographe descend quand il y a baisse à l'extérieur, et réciproquement.

Considérons le premier cas : la pression des gaz confinés dans l'appareil étant alors supérieure à celle qui s'exerce sur la surface N, il tend à se faire dans la branche recourbée du siphon, *si ce dernier reste fixe*, une dénivellation précisément égale à la différence des pressions extérieures et intérieures; le liquide ne pourra couler que lorsque l'égalité sera rétablie, et l'enregistrement sera jusque-là interrompu. Si, au contraire, l'appareil peut descendre, on conçoit que l'on puisse établir entre les sections A′ et G d'une part, entre les bras de levier DH et DF d'autre part, une relation telle que la descente exécutée par l'extrémité libre du siphon soit précisément égale à la dénivellation primitive, et l'appareil reste toujours exactement amorcé. Inversement, si la pression monte. On arrive très rapidement au réglage par un artifice expérimental très simple qu'il est inutile de décrire.

Pour l'enregistrement, on utilise le poids croissant du flacon P. Une petite bascule enregistrante Q, R, très sensible, construite sur le type de la balance Q′, l'exécute sur le même cylindre, à l'aide du second levier de myographe S. L'addition de 1 000 centimètres cubes de liquide dans le flacon P produisait sur le graphique une élévation de 40 millimètres, soit $0^{mm},5$ pour 13 centimètres cubes environ de gaz déplacé, mesuré à la pression et à la température relevées au début de l'expérience.

Le niveau est maintenu constant en N par un réservoir O renfermant une solution concentrée de chlorure calcique, qui n'absorbe que des traces d'oxygène. Une soupape de Muller, V, sépare l'oxygénographe du reste de l'appareil; la longueur du tube plongeant est telle que la bulle d'oxygène soit prête à se dégager, lorsque le système fonctionne à vide.

d) *Chambre de respiration.* — C'est l'enceinte même qui sert à exécuter les mesures calorimétriques, hermétiquement close par une fermeture hydraulique. Pour éviter l'échauffement du courant gazeux, la dilatation et l'augmentation de pression ainsi produites, qui diminueraient d'autant l'appel d'oxygène dans l'appareil, Regnault et Reiset faisaient respirer leur animal dans une cloche de verre entièrement plongée dans l'eau. Il est aussi simple, lorsqu'on dispose d'un ambiant fixe, de procéder d'abord à la mesure calorimétrique, le système étant simplement traversé par le courant d'aspiration, et de n'effectuer la mesure des échanges que lorsque le calorimètre est à son régime d'équilibre, c'est-à-dire perd exactement autant de chaleur qu'il en reçoit de l'animal. On ferme alors sur lui-même le courant gazeux; au bout de quelques secondes, la masse d'air a pris un volume moyen, déterminé par la répartition des températures dans l'appareil, et qui ne variera que sous l'influence des causes prévues.

e) *Appareils de dessiccation.* — Les gaz doivent évidemment être desséchés avant leur passage sur la potasse, sous peine d'enregistrer un poids trop fort d'anhydride carbonique. Les appareils L, U, sont disposés dans ce but, et détruisent en même temps, par l'acide sulfurique qu'ils contiennent, les produits toxiques organiques de la respiration. L'appareil U′ prévient la pénétration rétrograde de la vapeur d'eau de la trompe vers le système T. Voici l'une des expériences d'épreuve faites avec cet appareil.

Expérience XIX

Une lampe à alcool, à flamme bien protégée, brûlant 0gr,721 d'alcool absolu en 15 minutes, est mise dans le calorimètre et allumée à 2 h. 15 minutes. La ventilation est assurée par le courant d'aspiration, les tubes à potasse étant mis hors circuit. A 2 h. 41 minutes, le calorimètre est en équilibre, et l'on met en marche l'appareil.

Durée de l'expérience : 2 h. 45-4 h. 30, soit 1 h. 45 minutes.

	Gr.
Poids de la lampe à l'entrée dans l'appareil. . . .	166,»
— à la sortie —	159,509
Alcool brûlé.	6,491
A déduire 0,721 × 2. . . . . (2 h. 15 — 2 h. 45.)	1,442
Brûlé en 1 h. 45.	5,049

Chiffres théoriques { CO^2 — 9gr,658. ; O — 7gr,361 = 10l,526 (sec, à 0° et 760mm). ; $\frac{CO^2}{O^2} = 0,66$.

Voici, d'autre part, les résultats relevés sur le graphique :

CO^2

Constante : 40mm = 2 grammes.
Hauteur du tracé : 193,5 — 1,5 = 192 millimètres.
Poids de CO^2 dégagé = 9gr,6.
Erreur absolue : 58 milligrammes.
Erreur en centièmes du chiffre calculé : — 0,6.

$$\frac{CO^2}{O^2} = 0,66.$$

O

Constante : 20mm = 1,000 centimètres cubes.
H = 758 millimètres T = 16°
Hauteur du tracé : 230,5 — 3 = 227mm,5.
Volume d'O absorbé = 11l,375 (à H et T).

On a par correction :

$$V' = 11,375 \times \frac{658 - 13,5}{760 - 1,058} = 10^l,485.$$

Erreur absolue : 41 centimètres cubes.
Erreur en centièmes du chiffre calculé : — 0,4.

Cette expérience est la meilleure que nous ayons obtenue, malgré la réduction qu'a dû subir l'échelle ordinairement employée pour l'oxygène, et le peu de durée de l'expérience,

limitée par la hauteur du cylindre. Mais nous n'avons pas vu l'erreur relative dépasser, dans quatre autres cas, un centième et demi du chiffre calculé. L'exactitude serait sans doute un peu moindre avec un animal, comme d'ailleurs dans la méthode précédente, les conditions de l'expérience étant moins bien définies. Mais l'on peut néanmoins compter sur une précision très supérieure à celle que l'on est en droit d'exiger dans la plupart des recherches physiologiques.

Appareil employé dans nos recherches de calorimétrie. — Ce furent exclusivement des calorimètres à rayonnement, à air, la mesure étant faite à pression constante et volume variable. L'appareil était placé dans un ambiant pratiquement fixe.

Deux récepteurs furent successivement utilisés : l'œuf calorimétrique en cuivre de Ch. Richet, pour les expériences sur le chien ; un petit calorimètre en fer-blanc, de construction analogue, pour le lapin (celui-là même qui servait de chambre de respiration dans la mesure des échanges au moyen de notre appareil). Pour les petits chiens, l'œuf calorimétrique, de capacité suffisante, ne nécessitait aucune ventilation, le régime permanent étant assez rapidement atteint. Notre petit calorimètre à lapin demandait, au contraire, une ventilation active, qui pouvait entraîner plusieurs causes d'erreur; perte de chaleur cédée au courant d'air, entraînement d'une fraction de la vapeur d'eau, dont la chaleur de condensation est ainsi soustraite à l'appareil. Pour éviter la première, deux thermomètres sont placés à l'entrée et à la sortie du courant gazeux, et en indiquent la température moyenne. Connaissant d'autre part le débit horaire de la trompe et la chaleur spécifique de l'air, il est facile d'ajouter à la chaleur recueillie au calorimètre celle que lui a soustraite la circulation des gaz. Quant à la vapeur d'eau, la plus grande partie était condensée sur les parois de l'appareil, et dans un large serpentin en contact avec ses parois; il n'y a donc pas lieu d'en tenir compte; le reste était retenu dans une soupape spéciale L, à

acide sulfurique, pesée au début et à la fin de l'expérience. On avait donc tous les éléments nécessaires pour une seconde correction.

Nous avons conservé, d'autre part, l'excellent principe du siphon de Ch. Richet en le modifiant de façon à rendre les indications indépendantes des variations barométriques. Ce résultat est obtenu au moyen du dispositif déjà décrit pour l'oxygénographe. En A se trouve un très large vase, à demi plein d'eau, communiquant d'une part avec la double enceinte du calorimètre; on plonge d'autre part la longue branche du siphon toujours amorcé B. (On n'a pas à tenir compte, avec un vase très large, de l'abaissement pendant l'expérience du niveau de l'eau dans le flacon A, car il atteint rarement un millimètre.)

Le siphon B est suspendu à l'extrémité du fléau de la balance D, E, F, déjà décrite. Il est facile de voir que, pour un rapport déterminé des sections A' et G d'une part, des bras du levier DH et DB d'autre part, la compensation doit être parfaite. Pratiquement, le réglage s'obtient en mettant les récipients A et A′ en communication avec un réservoir où l'on produit lentement des modifications de pression. Le réglage est obtenu si le nombre de gouttes que laisse tomber en un temps donné le siphon B, fixé préalablement un peu au-dessous de son niveau normal, ne varie plus d'une facon sensible sous diverses pressions. L'enregistrement se fait au moyen d'un flotteur situé dans le cristallisoir H', qui reçoit l'eau déversée par le siphon.

Étalonnage. — Pour les deux calorimètres, il était fait au moyen d'une certaine quantité d'eau chaude (5 à 8 litres à 40° environ). Pour le grand récepteur, les températures étaient données, après agitation, par un thermomètre à mercure; pour notre petit appareil, par un dispositif spécial du ballon renfermant le liquide chaud, qui lui permettait de servir en même temps de thermomètre. L'abaissement thermique de la masse liquide, et du réservoir, réduit en eau,

depuis le début de l'expérience jusqu'au régime permanent, ne dépassant jamais 3° à 4°, nous avons pu considérer la loi du refroidissement comme régulière pendant ce temps. Connaissant alors le poids de l'eau introduite dans le calorimètre, le récipient étant réduit en eau, sa température t au temps θ, sa température t' au temps θ', son *rayonnement horaire* Q est donné par la formule.

$$Q = \frac{p\,(t - t') \times 60}{Q' - \theta}.$$

A une valeur de Q correspond un volume V d'eau déplacé depuis le moment de l'introduction de la source chaude dans l'appareil, *jusqu'au moment où s'établit le régime permanent.* Toute source de chaleur ayant déplacé, *au moment où se produit l'équilibre*, un volume d'eau = 2 V, possède évidemment un rayonnement horaire = Q.

Pour exécuter ces étalonnages dans des conditions identiques à celles où étaient faites les mesures sur l'animal, le courant d'air était établi comme pour ces dernières, et la correction nécessaire effectuée.

TABLE DES MÉMOIRES

CONTENUS DANS LE TOME QUATRIÈME

Pages.

LXVIII. — P. Langlois. — Fonctions des capsules surrénales[1]. 1

LXIX. — C. Beretta. — De la sérothérapie dans les néoplasmes[2]. 138

LXX. — J. Joteyko. — La fatigue et la respiration élémentaire du muscle[3] 216

LXXI. — A. Chassevant. — Action des sels métalliques sur la fermentation lactique[4]. 264

LXXII. — J. Héricourt et Ch. Richet. — De la transfusion péritonéale et de l'immunité qu'elle confère[5]. . . . 297

LXXIII. — J. Héricourt et Ch. Richet. — Technique des procédés pour obtenir du sérum pur de chien et innocuité des injections de ce liquide chez l'homme[6] . . . 301

LXXIV. — J. Héricourt, P. Langlois et Saint-Hilaire. — Effets thérapeutiques des injections de sérum de chien (hémocyne) chez l'homme dans le cours de la tuberculose[7]. 305

LXXV. — André Broca et Charles Richet. — De la contraction musculaire anaérobie[8] 314

LXXVI. — Charles Richet. — La mort du cœur dans l'asphyxie chez le chien[9] 332

1. Thèse de doct. de la Fac. des sciences de Paris, 1897.
2. Thèse de doct. de la Fac. de méd. de Paris, 1897.
3. Thèse de doct. de la Fac. de méd. de Paris, 1897.
4. Thèse de doct. de la Fac. de méd. de Paris, 1895.
5. *Comptes rendus de l'Ac. des sc.*, 5 nov. 1888, CVII, p. 748-750.
6. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 16 mai 1891, p. 33-35.
7. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 1891, p. 45-48.
8. *Arch. de physiologie*, 1896, p. 829-842.
9. *Arch. de physiologie*, 1891, p. 653-661.

Pages.

LXXVII. — J. Carvallo et V. Pachon. — Contribution à l'étude des fonctions de l'estomac. De l'extirpation totale de cet organe chez le chat[10]. 352

LXXVIII. — E. Bardier. — Échanges respiratoires chez les animaux gras en inanition[11]. 365

LXXIX. — E. Bardier. — Notes de technique physiologique[12] . 369

LXXX. — J. Carvallo et P. Langlois. — Canule obturatrice pour fistule gastrique[13] 381

LXXXI. — J. Athanasiu et J. Carvallo. — Action des injections intra-veineuses de peptone sur le sang et sur la lymphe[14]. 385

LXXXII. — E. Vidal. — Influence des inhalations chloroformiques sur les phénomènes chimiques de l'organisme[15]. 412

10. Inédit.
11. *Bull. de la Soc. de Biol.*, 1897, p. 162-154.
12. Inédit.
13. Inédit.
14. *Arch. de physiologie*, 1896, p. 866-881.
15. Thèse de doct. de la Fac. de méd. de Paris, 1897.

Paris. — Typ. Chamerot et Renouard, 19, rue des Saints-Pères. — 34994.

